

期段階では暫定的なもので良いが、当該臨床研究等の進展に応じて適切に見直し、臨床上の有効性及び安全性に関連する品質特性を適切に把握するものとする。

- ① 回収率及び生存率
- 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

<細則>

⑥に規定する試験結果が被験者への投与後に陽性となることが想定される場合は、被験者への対応を事前に明らかにしておくものとする。

- ⑦ エンドトキシン試験

<細則>

⑦に規定する試験については日本薬局方を参考にした規格値を設定するものとする。

- ⑧ ウイルス等の試験
- ⑨ 効能試験
- ⑩ 力価試験
- ⑪ 力学的適合性試験

(3) 研究者等は、ヒト幹細胞等とともに最終調製物の一部を構成する細胞以外の原材料（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、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ものとする。」

C.6.2 「細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除」

<別添1>を参考にしつつ、硬直的な運用とならないようなものとするために、以下のようにすることを提言する。

臨床研究等実施責任者は、調製するヒト幹細胞の由来、特性および調製方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス

等による汚染の危険性を排除するものとする。

- (1) 原料となるヒト幹細胞等の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認
- (2) 目的に合う培地や試薬の使用等、調製工程における汚染防止
- (3) 調製の各段階での必要に応じた試験及び検査
- (4) 妥当性の確認された方法による不活化及び除去法の導入

イタリック体の下線部分の表記（細菌、真菌、ウイルス）は、<ヒト幹指針>では「微生物」となっているが、(MCP) GTPでは原案のままでよいと思われる。

C.6.3 「その他」

「その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞等の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については、<別添1>第3章第7/第8/第9ならびに同第4章第1/第2/第3を参考にして、具体的かつ分かりやすいものとなるように、以下のようにすることを提言する。

運搬

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

製造工程に関する記録

4. 調製工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成すること。
5. 最終製品ごとに、原材料となったヒト幹細胞に関する第3章第2の3(2)に掲げる記録、1の調製記録、試験及び検査記録、運搬記録が確認できるようにしておくこと。
6. 2に掲げる記録については、少なくとも10年間保存すること。

最新技術の反映

調製工程や試験検査については、必要

に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

職員及び組織

ヒト幹細胞等の採取や加工を実施する直前に、ヒト幹細胞等に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者及びヒト幹細胞の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設への入室を禁止すること。

教育訓練

調製作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、定期的実施すること。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる 細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

健康管理

1. 調製機関の実施責任者は、研究者等に対し、定期健康診断を行い、ヒト幹細胞等を取り扱うのに不適当な者を調製作業に従事させないこと。
2. 調製機関の責任者は、ヒト幹細胞由来製品等の調製に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。
3. 調製機関の責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに研究者等に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
4. 研究者等に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報保護等、研究者等の人権に配慮すること。

以上の提言は、項立の有無や記載順序においてやや異なるものの、内容及び表記としてはほぼ全体的に<ヒト幹指針>と同様である。イタリック体の下線部分のような項立てを<ヒト幹指針>では特にとっていないが、(MCP) GTPでは上記の案のままでよいと思われる。なお、<別添1>の「第3章第7 検疫、出荷、配送」では、項目の下にすべての事項が記述されている。しかし、<ヒト幹指針>では、「検疫、出荷及び配送」という項目立てがされたにもかかわらず、内容的には「運搬」のみになっている。<別添1>に立ち返ると、MCP (GTP)では項目立てに相応しい以下のような記述が適切かも知れない。

「検疫、出荷及び運搬」

1. ドナーごとにドナースクリーニング、及び製品試験及び検査が完了し、製品の適格性が明らかになるまで、特別な理由がない限り当該製品を出荷してはならない。なお、ドナースクリーニング、製品試験、検査が完了するまでの間、出荷前の製品を保管する場合にあつては、表示、保管区域の隔離等により、製造前の原材料となる細胞・組織、出荷が可能な他の製品等と区別し、当該製品が不適切に出荷されたり、操作が加えられないような方策を採ること。
 2. 出荷に当たっては、製品ごとに出荷先医療機関名、出荷日等を明らかにしておくこと。
- 運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。」

C.7 「ヒト幹細胞等の移植又は投与」

C.7.1 「被験者の人権保護」

以下のようにすることを提言する。

1 被験者の選定

被験者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

2 インフォームド・コンセント

ヒト幹細胞製品等を移植又は投与するに当たって、説明者は、被験者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。

3 被験者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

① ヒト幹細胞臨床研究等の目的、意義及び方法

⑭ ヒト幹細胞臨床研究等を実施する機関名

③ ヒト幹細胞臨床研究等により予想される効果及び危険（従来の研究成果を含む。）

④ 他の治療法の有無、内容、当該治療法により予想される効果及び危険並びにそれらの治療法との比較

⑤ 被験者となることを拒否することは自由であること、及びヒト幹細胞の移植又は投与に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはなく、また従来の治療が継続されること。

⑥ 被験者となるべき者がヒト幹細胞製品等の移植又は投与に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。⑦ 健康被害の補償のために必要な措置

⑧ その他被験者の個人情報保護等に関し必要な事項

<細則>

⑧に規定するその他被験者の個人情報の保護等に関し必要な事項には、被験者の負担する費用を含む。

4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントによりヒト幹細胞製品の移植又は投与を行うことができるのは、次に掲げる

要件を満たす場合に限る。

① ヒト幹細胞臨床研究等の実施に当たり、単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者に対し、ヒト幹細胞の移植又は投与を行うことに合理的理由があり、倫理審査委員会等において、倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、実施機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、被験者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該被験者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 被験者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者がヒト幹細胞臨床研究等への参加についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ていること。

C.7.2 「移植又は投与段階における安全対策等」

以下のようにすることを提言する。

1 ヒト幹細胞製品等に関する情報管理責任者は、提供者のスクリーニング、最終製品の試験及び検査の結果、調製番号、ロット番号その他のヒト幹細胞製品等に関する情報を管理するものとする。

<細則>

臨床研究等実施責任者は、特に自己細胞以外の同種細胞、又はヒト以外の動物に由来する材料等を使用して共培養を実施する場合においては、その危険性について十分に把握し、必要に応じてウイルス等の感染因子に対する検査を実施するものとする。

2 被験者の試料及び記録等の保存
臨床研究等実施責任者は、被験者について、将来新たに病原体等に感染した場合に、その原因が当該臨床研究等に起因す

るかどうかを明らかにするため、最終製品を適切な期間保存するとともに、最終製品を移植又は投与する前の血清等の試料及び当該被験者に最終製品を移植又は投与する前後の記録を、総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。ただし、最終製品が細胞・組織以外との複合体の場合には、最終段階のヒト幹細胞由来製品等でもよい。

3 被験者に関する情報の把握

(1) 臨床研究等実施責任者は、被験者に病原体感染等の有害事象が起きた場合に当該情報を把握できるよう、また、最終製品に問題が生じた場合に被験者の健康状態等が把握できるよう、適切な措置をとるものとする。

<細則>

(1) に規定する目的のため、臨床研究等実施責任者は、移植又は投与されたヒト幹細胞等の内容、識別コード、調製番号等を、被験者のカルテ等の診療記録に記載することができる。

(2) 臨床研究等実施責任者は、(1)の措置を実施するため、被験者から必要な情報の提供や保存について協力を受けられるよう、あらかじめ、臨床研究者等に対してあらかじめ指示をしておくものとする。

C.8 「雑則」

C.8.1 「見直し」

以下のようにすることを提言する。

この指針は、科学技術の進歩、ヒト幹細胞の取扱いに関する社会的情勢の変化等を勘案して、必要に応じ、又は施行後5年を目途として検討を加えた上で、見直しを行うものとする。その際には、医学、生命倫理等の専門的観点から、客観的かつ総合的な評価を行うために厚生科学審議会において審議の上、了承を得るものとする。

第2 施行期日

この指針は、平成22年11月1日か

ら施行する。

第3 経過措置

この指針が施行される前に着手したヒト幹細胞臨床研究等については、なお従前の例による。

C.9 考察

本研究では、再生医療学会と協力し合い、ヒト幹細胞臨床研究と細胞・組織利用医薬品等の開発という2つの制度的環境の差を超えて共通化・標準化した、ヒト細胞・組織の適切な取り扱い基準、いわば共通のGTPの在り方を検討し、<ヒト幹指針>をベースにし、<別添1>と対比しつつ、その他の関連文書を参照し、ヒト幹細胞臨床研究等で利用可能で、かつ薬事法下の治験においても妥当性を担保できるような内容のGTPの草案を作成し、提言するものである。

本研究で作成したGTP案の内容の趣旨が、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究等のそれが薬事法下での製品開発におけるGTPに準拠していることになれば、自ずとMCPGTPとなると考えられる。平成22年11月1日に「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。この新ヒト幹指針と本研究からの提言とは、内容趣旨はもとより、ほとんどの表記も同じものである。今後は、これらを一層進めた研究展開として、新ヒト幹指針を包含し、1314号別添1やその他の関連通知等をも包含し、すべての指針や通知に通底するミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)GTPの完成度を高めていくことが望まれる。新ヒト幹指針については1314号別添1の内容の全てを包含している訳ではないが、(MCP)GTPのカバーの範囲内であればよいと考えている。この、(MCP)GTPを共通のプラットフォームにすれば、ヒト幹細胞臨床研究等と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができると考えられる。

研究成果の項では記載しなかったが、事項の順番を変更した方が内容的に整

理されると考えられる箇所がまだ残っている。例えば<新ヒト幹指針>では「第2章 研究の体制等 第1 研究の体制 7 研究機関の基準」に「(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関」、「(2) 調製機関」、「(3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関」がまとめて記載されているが、それぞれを「第3章 ヒト幹細胞の採取」、「第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等」、「第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与」の冒頭に移動した方が分かりやすい可能性があるため検討が必要と考えられる。

今回の検討は主にGTPのソフト面であったが、最終案にはCPCのあるべき基準

等も盛り込みたい。

C.10 小括

現行の薬事上のGTPに相当する1314号別添1や自己治験薬GMPその他の関連通知等及びヒト幹指針を参考に(MCP)GTP案を提言した。用語の表現形は必ずしも同一ではないが、これに従えば、医師法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究における、<ヒト幹指針>と事法下での製品開発におけるGTPとは自ずと内容的に同一になると考えられる。ヒト幹細胞臨床研究等と治験・製品開発との間での障壁の低減に大きく貢献することができると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
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

分担研究報告書

－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の行政通知化に向けて－

研究分担者 佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部長

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、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。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）を作成することとした。本分担研究では、各幹細胞由来製品の最終製品の品質管理及び安定性試験のあり方について検討した。この結果をもとに他の研究分担者の研究結果と併せ、5つの指針案（中間報告）を作成し、日本再生医療学会誌に5件の論文として公表した（再生医療，9(1) 116-180, 2010）。さらにヒト幹細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理について詳細な検討を進め、その結果を公表した（再生医療，10(3), 141-146 (2011)）。これを、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。その結果、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）の発出に至った。

A. 研究目的

本研究は、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

C. 研究結果

C.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

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、その後、平成20年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、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。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）を作成することとした。

本分担研究では、各幹細胞由来製品の最終製品の品質管理及び安定性試験のあり方について検討した。

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⁾。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と云うよりもむしろ、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く、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いうところにある。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.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）の最終製品の品質管理ー

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)
全般 ◆Q: 確認申請に関する事項の削除	全般 ◆A: 修正了解

◆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もので、

「First-in-Man」は削除する。

◆Q: 字句の整備

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」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

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」を了解する。

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。

4 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~~

3 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

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。モ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。

◆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。

[最終対応]

◆研究班の考え方（A2）をふま

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。これらの点を必要に応じてQ/Aで述べることで、原文を活かせればと料する。

◆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。

「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、

て記載する。	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。」
--------	---

C.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 (パプコメ) 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たとの観点から、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、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ていることが望ましい。

(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>

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)

11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
- E. 健康危機情報**
なし
- F. 参考文献及び資料**
1. ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0208003 号)
2. ヒト (同種) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0912006 号)
- G. 研究発表**
- 1. 論文発表**
1. ○Kuroda T, Yasuda S, Sato Y. Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell-derived products *Biol. Pharm. Bull.* (in press)
2. ○佐藤陽治, 村岡ひとみ 再生医療分野の関連規制: FDA の動向 「稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発」(編集:技術情報協会) pp330-335 (2012), 技術情報協会, 東京
3. Nakaya M, Chikura S, Watari K, Mizuno N, Mochinaga K, Mangmool S, Koyanagi S, Ohdo S, Sato Y, Ide T, Nishida M, Kurose H. Induction of cardiac fibrosis by β -blocker in G protein-independent and GRK5/ β arrestin2-dependent signaling pathways. *J Biol Chem.* 2012 2012; 287:35669-77.
4. ○安田智, 佐藤陽治 再生医療に対する規制・制度等について: 欧米の動向 「幹細胞技術の標準化—再生医療への期待」(編集:堀友繁) pp206-214 (2012), 一般財団法人バイオインダストリー協会, 東京
5. ○草川森士, 佐藤陽治 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション *実験医学増刊* 2012;30(10):1702-1707.
6. ○Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One.* 2012;7(5):e37342.
7. ○草川森士, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較 「再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み」(編集:岩田博夫, 岸田晶夫, 松岡厚子, 株式会社シーエムシー出版, 東京) 2012, 20-27.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)
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

分担研究報告書

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

研究分担者 (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 松山 晃文

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、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案 (中間報告) を作成することとした。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) を作成することとした。本分担研究では、各幹細胞由来製品の非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。この結果をもとに他の研究分担者の研究結果と併せ、5つの指針案 (中間報告) を作成し、日本再生医療学会誌に5件の論文として公表した (再生医療, 9(1) 116-180, 2010)。その後さらに詳細な検討を重ね、その成果を公表した (再生医療10(3) (2011))。これを、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。その結果、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) の発出に至った。

A. 研究目的

本研究は、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、その後、平成 20 年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、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。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）を作成することとした。

本分担研究では、各幹細胞由来製品の非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。

C. 研究結果

C.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) 7) 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と言うよりもむしろ、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との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とは別の基準で選ぶことが必要な場合もある。

ある細胞・組織医薬品等の効能・効果のメカニズムが生理活性タンパク質の産生にあった場合で、製品から産生されるさまざまな生理活性タンパク質群のうち、どのような活性タンパク質群が治療効果と結びつき、逆に安全性上問題となるのか、あらかじめある程度明らかになっていれば、「適切な動物種」を選択することができるかも知れない。また、産生する生理活性タンパク質の種類やその量は置かれた細胞環境における他の細胞等とのクロストーク等によっても変わることが予測されるが、これに対する知見の多寡は「適切な動物種」の選定の妥当

性に影響する。分泌生理活性タンパク質とは別の機能が移植された製品の効能・効果のもとであるような場合には、当然その機能発揮を評価できる試験動物が「適切な動物」といえる。結局、対象としている「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性についていかに多くのことを知り、正しく把握しているか、使用目的に応じた試験・評価計画の適切性が肝要である。遺伝子導入をして、その発現産物に効能・効果を期待するような場合は、よりわかりやすく「適切な動物を」選ぶことができる。しかし、一般には「適切な動物」を選択することが困難な場合が多いと考えられる。

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