

transportation procedure (including temperature control, etc.) shall be stated and their appropriateness clearly indicated (refer to Chapter III).

#### 6. Consistency of the manufacturing procedure

When manufacturing human ES cell-based products, assess during the manufacturing process and for each individual product whether there are any significant differences between each lot, with respect to the number of cells, cell viability, and cell characteristics (such as relevant markers of phenotype and genotype, functional characteristics, and the percentage content of the desired cells) and from the point of view of the application method and the intended clinical use of the product. It may be acceptable to use test samples obtained from donors in place of the products that will be prepared for clinical trial. Evaluation of intermediate products may provide insight into the appropriateness of the cells used as raw materials and the validity of the manufacturing process up until the intermediate product stage and provide an appropriate guidepost en route to the final product. Therefore, it may be reasonable to adopt such an approach, where necessary and appropriate.

When the manufacturing process involves long cryopreservation periods or cell cultivation periods, perform sterilization tests at constant intervals to confirm sterility has been maintained.

#### 7. Changes in the manufacturing

process

If the manufacturing process is altered at some point during development and test results obtained using products manufactured before the change in manufacturing method are to be used in the application for clinical trial or regulatory approval, demonstrate that the products manufactured before and after the change to the manufacturing process are comparable.

### **III. Quality Control of the Final Product**

#### 1. Introduction

The overall quality control strategy for human ES cell-based products include specifications (a set of acceptance criteria and analytical procedures) for the final products, quality control of raw materials for each different application to each individual patient, verification of the appropriateness of the manufacturing process, maintenance of consistency, and proper quality control of any intermediate products.

One of the most critical issues surrounding ES cell-based cell products is contamination of the cells by other undifferentiated cells. It is preferable that the absence of contamination by non-target undifferentiated cells is verified, to the extent possible, at the intermediate product stage.

Specifications will differ for each final product depending upon the type and properties of the desired cells and tissues, manufacturing methods,

intended clinical use, method of application, stability, and test methods available. These differences shall be taken into consideration when setting the acceptance criteria and test procedures. In addition, specifications shall be set and justified from the perspective of achieving the purpose of quality control as a whole, by taking into consideration the mutually complementary relationships between 1) the verification of the suitability of the manufacturing process, 2) the method of maintaining consistency, and 3) quality control of the raw materials and intermediate products. The purpose of the assessment at the initiation of clinical trials is to confirm that the product in question is deemed to pose no significant quality/safety problems during investigational clinical trials. Therefore, it may be possible to set provisional specifications with allowances for some variation on the basis of measurements made on a few test specimens, as long as one can argue for a relationship between the results of clinical tests and the quality attributes after the clinical trial. However, testing for sterility and the presence of mycoplasma is essential. It should be noted that the quality control strategy, including specifications, should be enriched and developed as the clinical trial progresses.

## 2. Quality control of the final product

Refer to the general quality control parameters and tests shown below, set necessary and appropriate specifications for the final product, and justify the rationale for the

specifications set.

Set appropriate acceptance criteria and test procedures for individual products that do not make up a lot and for products that do make up a lot because normally each individual lot is the unit subject to quality control.

### (1) Cell number and cell viability

For cells that are an active ingredient in the final product, determine the cell number and viability in the final product or, if needed, in an appropriate intermediate product. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

### (2) Tests of identity

Confirm that the cells are the intended target cells by assessing important characteristics, such as morphological characteristics, biochemical markers, immunological markers, characteristic products, and other appropriate genotypes or phenotypes.

### (3) Tests of purity

To confirm the purity of the cells in a final product, if necessary, set the test parameters, test methods, and acceptance criteria for evaluating and controlling non-target cells, such as undifferentiated cells, cells that exhibit abnormal growth, transformed cells, and contaminating cells, taking into consideration the origin of the target cells and tissues, the culture conditions, other parameters of the manufacturing process, quality

control of intermediate products, etc. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

(4) Tests for cell-derived, undesirable, physiologically active substances

Specify appropriate tests for determining the permissible dose limits of any potential undesirable, physiologically active substances that may derive from the target cells whose presence in the product is presumed to affect the safety of the patient. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

(5) Tests for process-related impurities

For substances that may be present in the final product as contaminants, residues, or newly generated products or degradation products, etc.; that potentially originate from raw materials, non-cellular components, media ingredients (including feeder cells), chemical reagents, or any other process-related materials; and that may have deleterious effects on quality and safety (for example, albumin derived from fetal calf serum, antibiotics, etc.), it is necessary to 1) prove that the substance is not present in the final product by taking into consideration the results of process evaluations related to the elimination of the substance or the results of in-process substance control or 2) establish appropriate tests with which

to control permissible levels of the substance in the final product. When selecting substances to be tested and setting their acceptance criteria, their appropriateness should be explained and justified. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

(6) Sterility tests and tests for the presence of mycoplasma

Sterility should be ensured throughout the entire manufacturing process by evaluating test samples. The sterility (negative for common bacteria and fungi) of the final product should be demonstrated before use in a patient. Appropriate tests confirming the absence of mycoplasma should also be performed. A validated nucleic acid amplification test can be used. If the results of the sterility and other tests on the final product can only be obtained after the product is administered to the patient, methods for dealing with non-sterility detected after administration should be established beforehand. In such an instance, demonstrate by testing that the intermediate products are sterile and that sterility has been strictly controlled in all processes leading to the final product. If a product from the same facility and same process has already been used in patients, its sterility must be confirmed by testing all patients. If complete closure (hermetic seal) of a product that is part of a lot has been assured, tests on representative samples are sufficient. When tests need to be conducted for each different application and if the results of sterility and other tests can

only be obtained after administration of the product to the patient, the decision to administer the product will be based on the most recent data. However, even in such an instance, sterility tests and other tests on the final product shall be conducted.

It is desirable that every possible effort be made to avoid the use of antibiotics in cell culture systems. However, if antibiotics are used, adopt measures to ensure that they do not influence the sterility tests.

#### (7) Endotoxin tests

Perform the endotoxin test, taking into consideration the impact of the contaminant in the samples. The acceptance criteria do not necessarily depend on the actual measured values. Set acceptance criteria by taking into consideration the safety ranges in the Japanese Pharmacopoeia and/or any other relevant compendia that are based on a single dose of the final product. Endotoxin testing can be established as an in-process control test. However, in such cases, specify the criteria, including the validation results, and justify their appropriateness.

#### (8) Virus tests

Use titer tests to detect viruses in the intermediate and final products and confirm that administration of the ES cell-based products does not adversely affect the patient, when using cells that are not banked as raw materials or during manufacturing processes; that are from donors not tested during the infection window; and in which HBV, HCV, HIV, or

HTLV can propagate. If components of a biological origin are used in the manufacturing process, it may be necessary to test the final product for viruses originating from those components. However, whenever possible, it is preferable to verify there is no contamination by testing or process evaluation at the original component stage, or by process evaluation

#### (9) Efficacy tests

In some instances, it will be necessary to consider efficacy testing that takes into account the cell type, intended clinical use, or distinctive characteristics of the cells. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

#### (10) Potency tests

If a specific physiologically active substance secreted from cells or tissues contributes to the clinical efficacy or effect of an ES cell-based product, establish test parameters and/or acceptance criteria for the substance in order to demonstrate the intended effect. Set acceptance criteria for potency, amount produced, etc. for phenotypic products produced by the desired cells or for a product secreted from the cells when a gene has been introduced. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured in a small number of test samples.

#### (11) Mechanical compatibility tests

For products that require a certain degree of mechanical strength, set acceptance criteria for mechanical compatibility and durability that take into account the site of application. At the beginning of the clinical trial, it is acceptable to set provisional acceptance criteria that are based on values measured from a small number of test samples.

### **Chapter III Stability of Human ES Cell-based Products**

Taking into full consideration the storage and distribution periods and the storage form, test the cell viability, potency, etc. of human ES cell-based products and/or critical intermediate products to establish storage methods and an expiration date. Justify their appropriateness. In particular, when product storage and use involves freezing and thawing, confirm that the freezing and thawing processes do not affect the stability or acceptance criteria of the product. Where necessary and possible, conduct stability studies on products whose manufacturing period or storage period exceeds normal periods in order to confirm, to the extent possible, the limits of stability. This does not apply if a product will be used immediately after its production.

If a human ES cell-based product will be transported, the relevant transportation vessels and transportation procedures (such as thermal management, etc.) shall be set and their appropriateness justified.

### **Chapter IV Preclinical Safety**

#### **Testing of Human ES Cell-based Products**

To the extent that they are scientifically reasonable and technically possible, relevant animal tests and/or in vitro tests may be performed in order to identify safety concerns associated with a human ES cell-based product.

For non-cellular constituents and process-related impurities, safety concerns should be addressed as much as possible by physicochemical analyses, not animal testing. In addition, the presence of undifferentiated cells in the final product and their potential to cause ectopic tissue formation, tumorigenicity, or malignant transformation present important safety concerns. To reduce the risk of contamination by such cells, conduct a thorough analysis, to the extent possible, at the cell bank and/or intermediate product stage; alternatively, develop and utilize methods that effectively separate, remove, and/or inactivate contaminating undifferentiated cells during the manufacturing process. Careful selection of the route of target cell administration etc. may also be a way to minimize safety concerns.

Meaningful results are not always obtained when products of human origin are tested in experimental animals. Thus, there may be a scientific rationale for preparing products of animal origin and testing them in appropriate experimental animals if such a test system is expected to generate useful information. In such a case, consider

using an animal model that is suitable for the target disease. (For example, monkeys may be suitable for studies of nervous system diseases, and pigs and/or dogs may be suitable for studies of cardiovascular diseases.) However, because cells with characteristics identical to those of cells that constitute a human ES cell-based product cannot necessarily be obtained from non-human animal species, even if the preparation procedures are the same, and because a product of animal cell origin manufactured by identical processes will not necessarily be comparable to a human cell product, conduct a feasibility study before adopting, conducting, and evaluating such tests. When performing animal experiments using ES cell-based products obtained from non-human animal species, explain how extrapolation to humans is appropriate. Depending on the case, consider test systems that employ cells, and clearly explain the appropriateness of the test system.

Presented below are items and points to consider and refer to when confirming the preclinical safety of a product. These are provided as examples for illustration purposes; they are not intended to prescribe tests for which there is no rational basis. Conduct necessary and appropriate tests, taking into account the characteristics of the product, its intended clinical use, etc., and evaluate and discuss the results in a comprehensive manner.

- 1 For cells expanded beyond the limit set for routine cultivation (defined by a period of time, the population doubling rate, or the

passage level), demonstrate that transformations other than those intended and abnormal proliferation of non-target cells have not occurred.

- 2 It may be necessary to quantify special physiologically active substances produced by the cells and tissues and to discuss their effects when administered to patients. In some cases, significant amounts of active substances including cytokines and growth factors would be produced by the cells and this may result in undesirable effects on the patients.
- 3 From the aspect of product safety, examine and discuss the potential effects of the product on a patient's normal cells and tissues and the consequences.
- 4 Investigate and discuss the possibility of ectopic tissue formation by target cells and/or by contaminating undifferentiated cells and the potential consequences when the product is administered to the patient. Discuss in a comprehensive manner, taking into account the type and characteristics of the product, the route of administration, the target diseases, the appropriateness of the test system, etc.
- 5 Investigate and discuss the possibility of undesirable immunological reactions caused by the product and/or the expression product of a transgene and the consequences thereof.
- 6 Using an appropriate animal model or other system, investigate and discuss the possibility of tumor formation, including benign

tumors and/or malignant transformations, by the final product or an intermediate product. Upon testing, take into account the type and characteristics of the product, number of cells and route of administration, mode of application (e.g., cell sheet, cell suspension etc.), cell engraftment site, target diseases, appropriateness of the tests systems, and so on. If there is a possibility of tumorigenicity or malignant transformation, justify the appropriateness of the use of the product in question and its rationale, taking into consideration the relationship with the anticipated efficacy (Note: The most important aspect of a tumorigenicity test is to accurately assess the tumorigenicity of a final product that will be used in patients. However, it is conceivable that tumorigenicity will need to be evaluated using cells from the intermediate product because that the cells comprising the final product cannot be used for various reasons, such as the inability to obtain a sufficient number of cells. Furthermore, in tumorigenicity tests using animal models various conditions such as cell dispersion and cell adhesion to the scaffolding, cell density, and administration site, are not necessarily identical to those for the final product. There are also differences in sensitivity depending on the species, strain, and immunological state of the animal. The tumorigenicity of the final product should be evaluated

taking into consideration these circumstances in a comprehensive manner. The risks to the patient arising from tumorigenicity of the final product should be rationally evaluated based on the balance between any risks and the benefits to the patient by treating the disease.).

- 7 If an exogenous gene is introduced into certain cells during the manufacturing process and it may function or remain as a residue in the final product, conduct tests in accordance with "Gene Therapy Pharmaceutical Guidelines," published as Notification No. 1062 by the Ministry of Health and Welfare on November 15, 1995. In particular, if viral vectors are used, conduct quantitative tests to determine if any replication-competent viruses are present, and justify the appropriateness of the test method employed. Describe the safety of the transgene and its products on the basis of their characteristics. For cells, discuss the possibility of changes in cell growth and tumor formation, including benign tumors and malignant transformations. Whenever using a vector that can insert into a chromosome, consider the necessity of evaluating abnormal proliferative characteristics and/or tumorigenicity and implementing long-term follow-up.
- 8 Consider conducting rationally designed general toxicology tests if the product, including an animal-derived product, is easily obtained and doing so will generate useful information regarding its clinical application.

When conducting general toxicology tests, refer to “Guidelines for Toxicology Studies on Pharmaceuticals,” which is an appendix in the document entitled “Guidelines on Toxicology Studies Required for Regulatory Approval for the Manufacture or Import of Pharmaceuticals” (Drug Evaluation Notification 1:24, Ministry of Health and Welfare, issued September 11, 1988).

#### **Chapter V Studies Supporting the Potency or Efficacy of Human ES cell-based Products**

1. A well-designed study with experimental animals and/or cells should be performed in order to demonstrate, to a scientifically reasonable and technically possible extent, the functional expression, the sustainability of effect, and/or the anticipated clinical efficacy (proof of concept) of a human ES cell-based product.
2. For transgenic cells, demonstrate the expression efficiency, sustainability of expression, and biological activity of the desired products from the transgene. Discuss the clinical efficacy (proof of concept) of the human ES cell-based product in question.
3. Where appropriate products derived from the processing of animal ES cells and/or disease model animals are available, use them to study the potential therapeutic efficacy of the product.
4. At the beginning of the clinical trial, detailed experimental studies will not necessarily be

required if scientific literature and/or other information supports the prediction that the potency or efficacy of the product in question will be markedly superior to that of a different therapeutic method.

#### **Chapter VI Pharmacokinetics of Human ES Cell-based Products**

1. Pharmacokinetic studies of the internal behavior of transgene expression products or cells/tissues that constitute the final product, which may include assessment of their absorption and distribution in experimental animals, should be performed to an extent that is technically possible and scientifically reasonable. Thereby, it is expected to the survival of cells/tissues administered to patients and the duration of their effect, and determine if the intended efficacy is sufficiently achieved. (Note: Testing methods may include histological studies, Alu-PCR, MRI, PET, SPECT, and bioimaging.)
2. For human ES cell-based products, clarify, through animal studies, the rationale for the administration method. In particular, extrapolate from animal experiments the systemic distribution of cells after systemic administration and discuss the distribution from the point of view of clinical usefulness. (Note: Although it is unclear exactly where cells adhere with each administration route, local administration is presumed to be preferable to systemic



administration. However, if the benefits to patients can be explained, it may be acceptable to use systemic administration. In any case, an administration method that minimizes the distribution of ES cell-based product to organs other than the target organ would be a rational choice. Even if cells do localize to a site other than the intended transplantation site, the administration method may be used if no adverse effects result. Arrhythmia caused by osteogenesis of cells that ectopically localize to the heart is an example of an adverse effect that could result from ectopic localization.)

3. When the cells or tissues are directly applied or targeted to a specific site (tissue, etc.) where they are expected to act, clarify the localization and discuss the effect of the localization on the efficacy and safety of the product.

## **Chapter VII Referring to Clinical Trials**

The main purpose of the present guideline is to outline points to consider for evaluating the quality and safety of human ES cell-based products, either at the time of application for marketing authorization or at the beginning of an investigational clinical trial. In the latter case, it is necessary to evaluate, while taking into consideration the clinical usefulness, whether there are any quality or safety problems that might impede the initiation of human clinical trials. Thus, quality and

non-clinical safety evaluations for determining to initiate the investigational clinical trials of the product in question should refer to the points outlined below. Any presumed risk factors associated with product quality and safety should be eliminated to the extent possible using up-to-date scientific and technological methods, and the scientific appropriateness should be clearly described. Any remaining risks should be weighed against the risks associated with not performing the trials in patients that suffer from diseases that are serious and life-threatening, that involve marked functional impairment or a marked decrease in quality of life (QOL) resulting from the loss of physical function or form, or for which existing therapies have limitations and do not provide cures. Furthermore, it is critical to entrust to the patient the right to make a decision after providing all of the information available, including all information on identified/unidentified risks and anticipated benefits.

1. Target disease
2. Subjects and patients who should be excluded as participants.
3. Details of the therapy to be performed in the subjects, including the application of human ES cell-based products and drugs used concomitantly. (Note: If it is anticipated that drugs to maintain, enhance, and/or induce the function of administered or transplanted cells will be co-administered, verify the intended activity of the drugs either in vitro or in vivo.)
4. Appropriateness of conducting the

clinical trials in light of existing therapeutic methods.

5. Plan for explaining the clinical trial to the patients, including the currently known risks and benefits of the product.

Clinical trials should have an appropriate study design and specified endpoints. They should be designed in light of the desired cells/tissues, target disease, and method of application.

### **Acknowledgments**

The authors would like to thank Dr. Kazuaki Kakehi (Kinki University, Japan), Dr. Hiroyuki Moriyama (Kinki University, Japan), and Dr. Satoshi Yasuda (National Institute of Health Sciences, Japan) for technical support. This work was supported by Research Grants H23-IYAKU-SHITEI-022 from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. We also would like to express our sincere thanks to E. Suzuki for English editing and proofreading.

### **References**

1. Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato: Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. submitted to *Regenerative Therapy*, 1(2014)
2. Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato: Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. submitted to *Regenerative Therapy*, 1(2014)
3. Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato: Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem(-Like) Cells. submitted to *Regenerative Therapy*, 1(2014)
4. Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato: Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem(-Like) Cells. submitted to *Regenerative Therapy*, 1(2014)

## C.2 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アプローチをしていくベースとなる共通基本要件、評価基準に関する考え方の必要性

我が国で再生医療実用化を加速するには、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の確認申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行う方策を策定する必要がある。そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究及び産業化研究開発のいずれの場合においても共通する製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面などでの留意事項、関連する評価基準、評価技術等について最低限必要な要件・要素を明らかにするとともに、それらを産・学・官が共通に参照でき、活用できるようにしておくことが望ましい。

これまでのヒト（自己・同種）細胞・組織加工医薬品等に関わる親指針や各種ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性に関する5指針は、それぞれ原材料としての細胞やそれを加工した製品の特性に着目し、それに沿って合理的、効率的、効果的に研究・開発を進められるようにした点、今後の再生医療の進展に不可欠のものであり、その意義はきわめて大きい。しかし、これらの指針は、その性格上、各細胞源やそれを加工した各種製品について、現時点で考えられるあらゆる可能性を想定し、全ての事項及び留意点を網羅するべく作成されている。実際に、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となる。個別製品の開発に従事する研究者や開発者に

とっては、自らの製品とこれらの指針を照合して、個別製品に対するケース・バイ・ケースの原則に従い、当該個別製品に必要な要件を明確にして研究開発を進めていくことが、合理的、効率的、効果的な研究開発に繋がることになる。同様に審査等行政側にも、指針内容をそのような視点で捉え返し、個別製品において必要とするデータに関して、ケース・バイ・ケースの原則で柔軟に助言あるいは評価することが期待されている。

その際、専ら指針に依拠してその適正な解釈、運用により、データ作成や評価を進めるというのが従来からのやり方であった。もちろん、指針はそれを目的に作成されている。しかし、このやり方では、解釈と運用次第では必要以上の技術要求が考慮、適用される可能性がある。この可能性を極力回避するために、指針では、はじめに、その時点で適用できる科学によること、必ずしも指針の一律適用ではなく、目的に沿ったアプローチこそが重要であることなどが強調されている。一般には、網羅的指針を前提とすれば引き算方式にならざるを得ない。ところが、個別への適用に際して、網羅的指針全体からの引き算方式は、よほどの経験と見識にもとづく「見切り」によらない限り、一般に膨大なエネルギー、時間、労力を必要とし、なお不合理な検討事項が残る可能性が多い。それ故、指針から共通エッセンスを抜き出した共通基本要件・基準をベースとする足し算方式によるのが、むしろ合理的、効率的、効果的と思える。

共通基本要件・基準は、特に経験から多くを得られず、その都度英知を結集して新たな評価の考え方を構築していかざるを得ない先端的バイオロジクス規制の解釈、運用時には適用すべき概念であり、方策であると考えられる。目的とする個別製品の臨床適用ををイメージしながら、網羅的指針を常に参照しつつ、共通基本要件・基準をプラットフォームとして足し算方式でケース・バイ・ケース

で必要事項を検討し、評価していくやり方が規制の面から再生医療実用化を加速することが期待される。

本研究の目的は、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共通基本要件・基準の策定と製品の由来や種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた上乘せ策など適切な技術的要件、評価基準に関する考え方の必要性について考察することである。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化も共通基本要件・基準の活用にあたってはきわめて重要な要素である。

以下に共通基本要件・基準策定の必要性に関する検討結果を述べる。

### C. 2.1 共通基本要件・基準の対象及び認識を共有すべき主な事項

共通基本要件・基準の対象及び認識を共有すべき主な事項として以下について逐次取り上げ検討することが必要と考えられる。

1) 一般原則、2) GCTP (Good Cell・Tissue Practice)、3) 製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)、4) 非臨床安全性試験、5) 非臨床有効性(POC)試験、6) 臨床試験、7) 細胞種別、8) 細胞バンクの概念と技術要件、9) 普遍的に利用可能な新規細胞特性解析手法及び品質評価手法、10) ウイルス安全性、11) 造腫瘍性試験、12) 抗原性、13) リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチ

### C. 2.2 一般原則

共通基本要件・基準の一般原則として挙げるべきと考えたものを以下に列挙する。

1) 共通基本要件・基準は最低限の必須・共通の要件や基準、評価技術だが、一律適用又は全てを包含とすべきではない。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) 臨床適用開始時の評価ポイントは、支障となる品質及び安全性上の明らかな問題の存在の有無、臨床知見との関係性を照合できる程度の品質特性の把握と一定範囲の恒常性の確保である。

3) 臨床適用すべきか否かの判断に際して、既知の明らかなリスクの排除は当然として、なお製品・技術のリスクが想定される場合にも、それと疾病リスクの大小を勘案し、全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入れて評価することを考慮する。なお、治験の進行とともに承認に必要な資料を充実整備する必要がある。

4) 資料の範囲及び程度は、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。

5) 試験事項、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、及び評価する。

### C. 2.3 GCTP (Good Cell・Tissue Practice)

現在、我が国では、細胞・組織加工製品は主に医師法・医療法下にて行われるヒト幹細胞臨床研究と薬事法下での製品開発から製造販売承認という異なる規制環境で取り扱われている。これは平成25年11月に国会で成立したいわゆる改正薬事法(医薬品医療機器法)と再生医療安全性確保法(再生医療新法)の枠組みの中でも基本的に変わらない。しかし、原材料たるヒト細胞・組織および加工した製品について、ヒトに初めて適用する(First-in-Human:FIM)という観点からみれば、制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した、いわば共通のGCTP(Good Tissue Practice)を設定することができるはずである。その場合、どのようなものが現実的かつ妥当であるか、という点に関する検討が必要と考えられる。

医師法・医療法下にて行われるヒト幹

細胞臨床研究における GCTP 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 7 月 3 日；平成 22 年 11 月 1 日厚生労働省告示 第 380 号；平成 25 年 10 月厚生労働省告示 第 371 号）（以下＜ヒト幹指針＞と略す）に含まれていると考えられる。また、薬事法下での細胞・組織加工医薬品等の治験における GCTP 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）（以下＜別添 1＞と略す）に含まれるとされている。

そこでヒト細胞・組織の取り扱い・使用に関して＜ヒト幹指針＞を＜別添 1＞と一定の互換性をもった内容とするために表現・表記をなるべく整合性のとれたものとする必要がある。ただし、行政通知には、発出に至る経緯等や法令上の背景もあるところから、内容の解釈、運用において齟齬や誤解を招かない限り、文章表現、字句の統一性や整合性を求めるものではないことは言うまでもない。

なお、＜ヒト幹指針＞や＜別添 1＞にとどまらない、あらゆる細胞を利用した医療行為を何らかの法的規制のもとでコントロールすることにより、その安全性確保と推進を図ろうとする動きが、24-25 年度中に急速に進展し、平成 25 年 11 月にいわゆる改正薬事法（医薬品医療機器法）と再生医療安全性確保法（再生医療新法）が国会で成立した。また、＜ヒト幹指針＞については、最新版が平成 25 年 10 月 1 日厚生労働省告示 第 371 号として発出された。しかし、法律の施行や関連する政省令の整備・施行はこれからである。来年度以降、法律の施行及び関連政省令の整備施行が予定されている。本研究班では平成 24 年度総括研究報告書において、平成 22 年 11 月 1 日厚生労働省告示 第 380 号をベースにした考え方を整理・報告した。しかし、法律や政省令等の施行を契機に、さらに議論を重ね、用語の整合性も含めて総合的に見

直しをしていくことが良策と考えられるので、今回の報告では、対象とすべき項目の提示と検討の要旨にとどめる事とする。

### C. 2. 3. 1 目的・基本原則

GCTP は、細胞を用いる医療全体の問題の中で位置づけられるものであり、当然、医療全体の目的や原則をふまえるべきである。それも含めて目的・基本原則とすることを提言する必要がある。

### C. 2. 3. 2 「用語の定義」

GCTP の共通基本要件・基準を作成するにあたって、用語に関する共通理解が必要である。＜ヒト幹指針＞における「調製」、「調整機関」、「ロット」、「最終製品（ヒト幹指針では最終調整物）」等の用語に関して、＜別添 1＞の対応箇所である第 1 章第 3 定義および＜自己指針＞＜同種指針＞＜組織移植学会 GL＞の定義も参考にして検討する必要がある。

### C. 2. 3. 3 「研究の体制、研究機関の基準」

「ヒト幹細胞の採取を行う研究機関」については、＜ヒト幹指針＞の記載を維持することを前提に検討する必要がある。「調製機関」については、＜ヒト幹指針＞、＜GCP 省令＞、＜自己 GMP＞を参考にして改め、また、「ヒト幹細胞を移植又は投与する研究機関」については＜ヒト幹指針＞をベースに検討する必要がある。

### C. 2. 3. 4 「ヒト幹細胞等の採取」

#### C. 2. 3. 4. 1 「提供者の人権保護」

＜ヒト幹指針＞の記載と＜別添 1＞第 2 章第 3 で記載を勘案し、提言する必要がある。

#### C. 2. 3. 4. 2 「採取段階における安全対策等」

＜ヒト幹指針＞、「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」（平成

12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)、<別添1>第2章第4/第5/第6などを参考にし、その動物由来製品に関する記載などを削除し、具体的かつ分かりやすいものとなるように検討する必要がある。

#### C. 2. 3. 5 「ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

##### C. 2. 3. 5. 1 「品質管理システム」

<ヒト幹指針>及び<別添1>を参考にし、検討する必要がある。

##### C. 2. 3. 5. 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の検討が必要である。

##### C. 2. 3. 5. 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、具体的かつ分かりやすいものとなるように検討する必要がある。

#### C. 2. 3. 6 「ヒト幹細胞等の移植又は投与」

「被験者の人権保護」や「移植又は投与段階における安全対策等」について検討する必要がある。

#### C. 2. 3. 7 「雑則」

「見直し」について規定する必要がある。

#### C. 2. 3. 8 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GCTPの在り方を検討し、<平成22年11月1日厚生労働省告示第380号ヒト幹指針>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GCTPの草案を作成し、平成24年度総括報告書に提言した。

本研究で作成したGCTP案の内容の趣旨が、医師法・医療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GCTPに準拠していることになれば、自ずと共通基本要件・基準GCTPとなると考えた。この告示第380号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った。しかし、平成25年10月1日に厚生労働省告示第371号が出され、また同25年11月の改正薬事法（医薬品医療機器法）と再生医療安全性確保法（再生医療新法）の国会成立を受けてその正式施行に至るべく、関連政省令等の整備が目下進められている状況である。したがって、これらの規制環境の整備をふまえた上で、現在までの検討結果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共通基本要件・基準GCTPの完成度を高めていくことが望まれる。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、共通基本要件・基準GCTPのカバーの範囲内であればよいと考えている。この、共通基本要件・基準GCTP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。

なお、この際、事項の順番を変更した方が内容的に整理されることが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ので、新規GCTP案の作成の際には検討が必要と考えられる。

今回の検討は主にGCTP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めないか、さらに検討が必要であると考えられる。

#### C.2.3.9 小括

現行の薬事上のGCTP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共通基本要件・基準GCTP案の骨格を示し、今後の内容検討の必要性を提言した。用語の表現形は必ずしも同一ではないが、これに従えば、再生医療安全性確保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〉と改正薬事法（医薬品医療機器法）下での製品開発におけるGCTP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考えられる。

#### C.2.4 製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）

製品の製造方法&品質（試験・評価・管理）共通基本要件・基準項目としては以下のものが挙げられる。これらの基本的な部分に関しては、当然のことながら、「C.13.3 GCTP」の共通基本要件・基準とオーバーラップする事項、内容が含まれる。また、共通基本要件・基準GCTPと相互補完的に留意、活用される必要があることは言うまでもない。

- 1) 各段階の細胞（原材料、中間製品、最終製品）の特性解析、特性指標の把握、適格性（自己と同種の違いなど）
- 2) その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、

複合製品の非細胞・組織成分等）

- 3) 微生物、とくにウイルス安全性
- 4) 製造工程の妥当性、一定性
- 5) 最終製品（目的細胞）の純度/均質性/力価等の恒常的確保
- 6) 安定性（貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等）
- 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

これらの項目は共通基本要件・基準を構成する必須のものであるが、さらにより詳細な技術要素としてどのような考え方でどのような内容を挙げるかが肝要になる。

まず物質的に最も核心に据えるべき目標対象は、最終製品である。上記1)から7)の検討項目は突き詰めればそのためにあるとって過言ではない。もちろん、非臨床安全性や非臨床有効性、臨床上の安全性、有効性、市販後の安全性評価における中心的目標対象も最終製品である。

この最終製品において、かつ段階としては最初に臨床研究あるいは治験に入るときに必要な最小限度満たすべき要件構成が内容的には共通基本要件・基準となる。言い換えれば、当該製品をヒトへ適用するにあたって、支障となる品質（及び安全性）上の明らかな問題が存在しないこと、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を把握し、その一定範囲の恒常性が確保できることを充たせるよう上記1)から7)の技術要素を構成してパッケージ化したものが共通基本要件・基準となる。

ここでもうひとつ重要な概念は、上記1)から7)の技術要素の相互補完性ということである。これらは製品の品質確保方策全体を構成する要素であるとともに、その内容や程度がどうあるべきかが必ずしも絶対的ではなく、他の要素との相互補完的関係づけにおいて考えるべき相対的なものであるということである。また、上記1)から7)における技術要件詳細や基準が、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、あるいは製品開発段階等によって異なることは言うまでもない。

要は品質・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という科学的妥当性を明示できることにつきていうことである。

これらの一般的留意事項を踏まえた上で、共通基本要件・基準を構成すると考えられる以下の各項目における技術要素及び関連する留意点について、どのような内容の程度が最少限かについて検討する必要がある。

#### C. 2. 4. 1 原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握、適格性

##### C. 2. 4. 1. 1 原材料となる細胞・組織とその特性解析、特性指標の把握

原材料として用いられる細胞・組織の起源及び由来について説明し、また、その生物学的構造・機能の特徴を示して原材料として選択した理由を明らかにすることが必要であるが、最少限の内容について検討する必要がある。

##### C. 2. 4. 2 ドナーの選択基準、適格性

ドナーの選択基準、適格性については、ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを示す必要があるがその程度。

##### C. 2. 4. 3 ドナーに関する記録

原材料となる細胞・組織について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する記録が整備、保管され、そのその具体的方策が示されている必要があるがその程度。

#### C. 2. 4. 4 細胞・組織の採取・保存・運搬

以下の項目について検討する必要がある。

- ① 採取者及び採取医療機関等の適格性
  - ② 採取部位及び採取方法の妥当性
  - ③ ドナーに対する説明及び同意
  - ④ ドナーの個人情報の保護  
ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること
  - ⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査
  - ⑥ 保存方法及び取り違い防止策
  - ⑦ 運搬方法
- ⑧ 記録の作成及び保管方法  
①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

#### C. 2. 4. 5 目的とする細胞以外の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等）

目的とする細胞・組織以外のすべての原材料及び製造関連物質について、その使用目的からみた選択理由及び適格性を示すことが必要である。また、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

重要なことは目的とする細胞以外の原材料、製造関連物質を選択するにあたり、それらが可能な限り最終製品の安全性に影響を及ぼさぬようなものを選択すること、及び最終製品での混入や残留を可能な限り最少限に止めること、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である。

それぞれのケースについては、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が、①培地等、②非細胞成分と組み合わせる場合、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、などを対象に共通基本要件・基準としての考え方について検討する必要がある。

#### C.2.4.6 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（自己、同種）、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がその内容についての検討が必要である。

#### C.2.4.7 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。先述の共通基本要件・基準 GCTP 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「製造方法」、「最終製品の構成要素となる細胞の特性解析」、「最終製品の形態、包装」、「製品の保存及び運搬」、「製造方法の恒常性」などについて、共通基本要件・基準を検討する必要がある。

### C.2.5 最終製品の品質管理

#### C.2.5.1 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。

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。さらに、開発のステージを考慮した共通基本要件・基準の検討が必要である。

#### C.2.5.2 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が、その際の共通基本要件・基準について検討する必要がある。

#### C.2.5.3 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共通基本要件・基準の中核をなすことは既述のとおりである。

#### C.2.6 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、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、その妥当性を明らかにする必要がある。

### C. 2.7 非臨床安全性試験

非臨床安全性試験は、製品の種類、投与方法、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共通基本要件・基準はない。ケース・バイ・ケースの原則で臨むのが最も合理的なアプローチとされているが、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。

### C. 2.8 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、あえて共通基本要件・基準を挙げられるか否か検討する必要がある。

### C. 2.9 臨床試験開始にあたっての考慮事項

共通基本要件・基準は元来、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り、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。臨床試験自体の共通基本要件・基準というのは中心課題ではない。

しかし、共通基本要件・基準もしくは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る必要がある。

### C. 2.10 先端医療としての再生医療のリスク・ベネフィット概念

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な共通認識が可能かについて検討し、共有すべき要件としておく必要がある。

### 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視点のひとつは、改正薬事法(医薬品医療機器法)下で製品を開発していくことが、先端的医療としての再生医療の発展を促すことになるというところである。そのために必要な今後の方向性について考

察する必要がある。

#### C. 2. 12 細胞種別共通基本要件・基準

原材料となる細胞種をカテゴリー別にみると、「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。

共通基本要件・基準という観点から考えた場合には、典型的には GCTP のようにすべての細胞種間に通底し適用されるべき共通基本要件・基準とカテゴリーを同じくする細胞種内での共通基本要件・基準がある。これらについてさらに理解しやすく整理し、残されている論点についても検討していく必要がある。

#### C. 2. 13 細胞バンクの概念と共通基本要件・基準

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としての細胞バンクの概念と共通基本要件・基準を明確にする必要がある。

#### C. 2. 14 ウイルス安全性共通基本要件・基準

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、改めて共通基本要件・基準としてまとめる必要がある。

#### C. 2. 15 造腫瘍性評価における共通基本要件・基準

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。

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。試験法としては、in vitro 試験法及び in vivo 試験法があり、試験計画の立案や結果の解釈には製品の種類、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、移植部位における腫瘍発生の確率、発生した腫瘍の悪性度、モデル動物と患者の免疫抑制状態の外挿性、疾患の重篤度、事後処置・対策等を勘案する必要がある。こうした中で共通のガイダンスが提示できるか否か、検討する必要がある。

#### C. 2. 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。一方で、ヒト目的細胞の抗原性について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。こうした中で、抗原性問題に対する共通基本要件・基準がどのように提示できるか検討する必要がある。

#### C. 2. 17 ケース別上乘せ評価方策の策定

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共通基本要件・基準や上乘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う必要がある。また、既承認の製品や臨床研究を終了した製品をモデルとして、共通基本要件・基準+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)上乘せ例のイメージを描くことも検討する必要がある。

### C. 3 わが国独自のシーズの実用化促進のための規制環境と整備

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、分担研究者（京都大学iPS細胞研究所山中伸也博士、成育医療センター梅澤明弘博士、(財)先端医療振興財団松山晃文博士、神戸大学青井貴之博士、自治医科大学小澤敬也博士）及び識者（成育医療センター阿久津博士、京都大学末盛博士等）の現時点での経験や見解なども参考にしながら、独自のシーズの実用化研究がどのような規制環境や考え方をベースになされているか、あるいはなされるべきかについて報告、考察する。

### C.3.1 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.3.2 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；平成25年10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