

- 梅毒（TP）（STS 陽性例、TPHA 陽性例）

■下記については、問診により、既往歴・現病歴がある場合は除外する。

- 梅毒、クラミジア感染症、淋病、結核、マラリア、パペシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症等の細菌による感染症
- 悪性腫瘍
- 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症、脳卒中、てんかん
- その他、iPS 細胞ストックの作製・使用に支障をきたしうる遺伝性の重篤な疾患を有すると判断される場合

■その他

- 妊娠中・授乳中あるいは妊娠の可能性のある女性
- その他、研究責任医師がドナーとして不適当と判断した人

インフォームドコンセントの詳細について

ドナー候補者への説明、インフォームドコンセントの取得及び試料採取は京都大学医学部附属病院で行う。対象者への説明、同意取得、試料採取などは、原則として京都大学医学部附属病院・iPS 細胞臨床開発部 iPS 細胞外来で行う。説明文書及び同意書を含む研究計画書は、京都大学医学部医の倫理委員会で承認を受けている。なお、以下の事項については、今後の法令・指針の改正や、国際的な議論により見直す可能性がある。

本プロジェクトでは、研究担当者のみが説明と同意取得を行うことによって、同意が強要されることを避け、対象者の匿名性と任意性を担保するため、研究に対

して利害関係の無いリサーチコーディネーターが説明と同意取得の補助、及び個人情報管理者の監督下での個人情報取り扱いに当たる。リサーチコーディネーターは、対象者に対して本研究の内容等を十分に説明する。ドナー候補者には、本研究への参加の可否を充分考慮していただく必要があることから、説明後一旦帰宅していただき、考慮期間を置いた後、日を改めて再度来院していただき、同意を取得する。

個人情報は、個人情報管理者によって厳密に管理される。

インフォームドコンセントの内容
説明文書・同意書には、以下の項目を含む。

- 1) 研究の目的
- 2) 倫理委員会における審査について
- 3) 対象者の選択基準について
- 4) 研究期間
- 5) 医療用 iPS 細胞ストックについて
 - iPS 細胞ストックとは
 - iPS 細胞ストックの配布先
 - 研究への利用
 - 治療への利用
- 6) 具体的な手順
- 7) 研究に協力することによる利益と不利益
- 8) 提供に際しての危険や負担
 - 組織（血液や皮膚など）の採取の危険性
 - 個人情報が漏えいする危険性
 - その他の負担
- 9) 遺伝子解析について
- 10) 同意の任意性と同意撤回の期限
- 11) 検査結果の取り扱い
- 12) 検体の取扱方針
- 13) 研究の進捗と成果の公表
- 14) 知的財産権などの取り扱い
- 15) 研究組織と資金源
- 16) 問い合わせ先など

以下、個別の項目のうち幾つかについて

詳細を記述する。

同意撤回について

同意撤回は文書を持って行う。医療用 iPS 細胞ストックを作製し、移植医療への利用が開始された後でも撤回は可能である。この場合、医療用 iPS 細胞ストックを含む、当該ドナー由来の全ての細胞と付随情報は破棄される。ただし、実際に特定のレシピエントへの細胞治療へ用いることが決まった後は、当該レシピエントに対する治療への影響が大きいことから、当該レシピエントへの治療については細胞の使用を中止することはできない、としている。また、医療用 iPS 細胞ストックを用いて製品化した場合、その製品については同意撤回はできない、としている。

禁止事項について

多能性幹細胞から生殖細胞や胚を作製することについては、倫理的な議論が継続して行われている。iPS 細胞から生殖細胞を作製し、これを同種移植（もしくはヒト個体の作製）に用いることは考えにくいため、本プロジェクトでは医療用同種 iPS 細胞ストックから生殖細胞を作製することは行わないとしている。またこれに関連して、現行のヒト ES 細胞の使用に関する指針第 6 条における禁止行為の規定を準用し、医療用同種ヒト iPS 細胞ストックを用いた研究について、以下の行為を行わないものと定めている。

- 1) ヒト iPS 細胞を使用して作製した胚の人又は動物の胎内への移植その他の方法によりヒト iPS 細胞から個体を作製すること。
- 2) ヒト胚へヒト iPS 細胞を導入すること。
- 3) ヒト胎児へヒト iPS 細胞を導入すること。

知的財産権及び所有権について

ドナー候補者への説明として、このプロ

ジェクトを含む一連の研究より知的財産権等が生じる場合、その権利は京都大学が管理し、本研究に参加した対象者には帰属しないこととしている。また、樹立した iPS 細胞の所有権についても、京都大学に帰属することとしている。

研究・治療への利用

このプロジェクトの目的は、多くの日本人をカバーする医療用の iPS 細胞ストックを作ることであるが、最終的には、配布先の機関で iPS 細胞を目的の細胞・組織へ分化させ、移植治療に用いることを想定している。このような場合、当該の機関で国が指針などで定める手続きに則って研究計画が申請される必要があるが、個々の計画についてドナーに再同意を得ることはしない旨説明している。また、分化細胞が医薬品などの製品として販売される場合があること、そのような場合にドナーが利益を得ることはない、と説明している。なお、対象者の死後も、生前の明示的な意思が存在せず、当該細胞を用いた移植医療の計画が存在する場合は、細胞の利用は継続される。

おわりに

免疫拒絶の観点からは、同種移植よりは自家移植の方が望ましく、iPS 細胞を用いた細胞移植治療においても、同様の考え方がありうる。しかし、現状の技術では、iPS 細胞の株毎に質のばらつきが生じるため、1 株の品質管理・保証には大きなコストや時間を要する。一方、iPS 細胞はほぼ無限の自己複製能を有する。従って、できるだけ汎用性の高い株を樹立し、徹底した品質管理のもと供給できる体制を構築することが現実的な方策である。この観点からも、オーダーメイドで iPS 細胞を作製し、品質管理を行うより、HLA ホモ接合体ドナー由来の医療用 iPS 細胞ストックを作製し、厳密な品質管理を行う方が望ましいと考えられる。

近い将来、様々な細胞を医療用 iPS 細胞ストックから分化誘導し、実際に細胞移植に用いることになるだろう。多能性幹細胞からの分化誘導法とそれを細胞治療に用いる戦略は驚異的な速度で発展しており、多くの傷病に対する再生医療が提供される日も遠くないと想像される。医療用 iPS 細胞ストックのドナーは、すなわち全ての iPS 細胞由来細胞移植治療のドナーとなり得るため、その適格性判断とインフォームドコンセント取得には相当の配慮が要求される。幹細胞医療を巡る規制や倫理、あるいは社会的情勢は刻々と変化しており、適切に対応しながら、ドナーの人権に配慮しつつ、ドナー選択を進めることが肝要である。

謝辞

以下の皆様方に深謝いたします。京都大学 iPS 細胞研究所 高須直子さん、金子新先生、沖田圭介先生、中川誠人先生、高橋和利先生、星野利彦先生、阿曾沼慎司先生、松永亜佑美さん、東健太郎さん。京都大学発達小児科学 平家俊男先生。京都大学肝胆膵・移植外科/小児外科 上本伸二先生。

文献

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72.
2. Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem cells*. 2013;31(3):458-66.
3. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*. 2011;8(5):409-12.

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

ヒト（自己）幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する研究の経緯と
視点及び指針
－国際社会への情報発信について－

研究分担者 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授 大和 雅之

国際社会への情報発信については、わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を可能な限り正確に英語で伝えることを目的に、それ自体独立したものとして完成度を高めた。その結果、関連する国際学会としては、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)、第11回国際幹細胞学会(2013年6月)、第1回国際生物製剤標準化連盟(IABS)・JST国際シンポジウム(2014年3月)において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。また5指針の発出を受けて、5指針に至る研究の経緯と視点や5指針全文の英文版を作成し、日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。

A. 研究目的

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研究の経緯と視点及び5つの指針の概念、内容、趣旨を国際社会に向けて可能な限り正確に英語で伝えることを目的とする。

B. 研究方法

わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった

箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を可能な限り正確に英語で伝えることを目的に、それ自体独立したものとして完成度を高める。その上で関連する国際学会や英文誌で公表する。

C. 研究結果

C.1.1 国際学会等での発表

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）、第11回国際幹細胞学会（2013年6月）、第1回国際生物製剤標準化連盟（IABS）・JST国際シンポジウム（2014年3月）において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。

C. 1. 2 英文版作成

5指針の発出を受けて、5指針に至る研究の経過や5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。英文版作成にあたっては、わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を最も正確に英語で伝えようとし、それ自体独立したのものとして完成度を高め、投稿した。5指針を通して、共通の記述内容の部分はなるべく表記を統一するよう心がけたが、特に定義の部分については、英語的に同一である必要があり、統一した。

5指針のうち、ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保についての研究の経緯と視点及びガイドライン英文版が自己由来製品英文版の共通の土台となるので、その定義及びドナー選択部分までの抜粋を以下に示す。

C. 1. 3 ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保についての研究の経緯と視点及びガイ

ドライン英文版の定義及びドナー選択部分までの抜粋

Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells

Takao Hayakawa¹, Takashi Aoi², Akihiro Umezawa³, Keiya Ozawa⁴, Yoji Sato⁵, Yoshiki Sawa⁶, Akifumi Matsuyama⁷, Shinya Yamanaka⁸, and Masayuki Yamato⁹

¹Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University; ²iPS Cell Medical Research and Application, Kobe University Graduate School of Medicine; ³Department of Reproductive Biology, National Research Institute for Child Health and Development; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University; ⁵Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences; ⁶Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine; ⁷R&D Division of Regenerative Medicine, Foundation for Biomedical Research and Innovation; ⁸Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University; ⁹Advanced Biomedical Science Center, Tokyo Women's Medical University

Background (Chronology and Focus of the Study)

Development of regenerative medicine using cell-based products derived from the processing of human cells and tissues is keenly anticipated in Japan because of difficulties in securing human organs and tissues in our country. With technology breakthroughs and research advances, people are increasingly hopeful that medical technology using novel cell-based products will develop into therapies.

In a meeting of the Council for Science and Technology Policy held

in November 2007, opinions were exchanged regarding induced pluripotent stem (iPS) cells, which were garnering considerable attention. The need to encourage and accelerate research on regenerative medicine was voiced. Subsequently, there was rapid movement towards the realization of new cellular therapies. Thus, action to ensure the smooth and efficient evaluation of products expected in the near future has become necessary.

The utilization of human stem cells, particularly human embryonic stem (ES) cells, in regenerative medicine had been regarded as difficult and has been limited by ethical considerations. However, in the United States, concrete efforts have recently been made to evaluate human stem cells in clinical trials. Research into the use of mesenchymal stem cells and induced pluripotent stem (iPS) cells is now conducted around the world. Identifying at an early stage of development the technical, medical, and ethical conditions necessary for the utilization of various types of stem cells is vital for their rapid application in patients.

In Japan, there have been two main approaches to the research, development, and clinical application of cell-based regenerative medicine. The first one is aimed at the marketing authorization of cell- and tissue-based products under the Japanese Pharmaceutical Affairs Law. In other words, this first approach involves research and development initiated by a company and follows a stepwise process toward evaluation and approval of the product by the relevant regulatory authorities. These steps include: regulatory consultation with respect to the quality and safety of the products to ensure that there are no obstacles to its application to humans in clinical trials; “clinical trials”; “product marketing authorization (manufacturing and import approval)”; and finally “clinical use”. When

adopting this kind of approach, researchers are encouraged to refer to certain official guidelines, such as Pharmaceutical Notification No. 1314 entitled “Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Manufactured Using Ingredients Derived from Humans and/or Animals,” dated December 26, 2000. The second approach is “human stem cell clinical research” conducted, for the time being, according to the Medical Act. This is carried out in accordance with the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) Notification No. 0703003, dated July 3, 2006 and entitled “Guideline Concerning Clinical Research Using Human Stem Cells,” though the scientific contents are, on the whole, based on the aforementioned Pharmaceutical Notification No. 1314. Revised versions of MHLW Notification No. 0703003 were published in November 2010 and October 2013, although the Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) parts therein are based on MHLW Notification No. 0208003 and MHLW Notification No. 0912006, described later. Whether “human stem cell clinical research” can proceed will depend on deliberations at the MHLW Scientific Committee Meeting (most reviews are conducted by competent expert committees) and a decision from the Minister of Health, Labor, and Welfare. As human stem cell clinical research proceeds, research will be eligible to receive public funding as a “high level/advanced therapy” if it is determined, from the standpoint of efficacy and safety, to be medical treatment within the public healthcare funding system. It is anticipated that human stem cell clinical research will lead to the smooth development of products by industry.

The 2006/2007 scientific research group (group leader, Dr. Takao Hayakawa) of the MHLW inquired into preparing a revised version of

“Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Cells and Tissues,” which is Appendix 2 in Pharmaceutical Notification No. 1314, mentioned above, in response to requests that Japan should push forward with appropriate regulations for cell-based regenerative medicine by updating standards to reflect rapidly developing science and technology, ethical viewpoints, and international trends. The revised version was originally drafted as a single guideline. However, it was later split into two different guidelines in order to clarify the specific technical requirements for products derived from autologous cells and allogenic cells. The autologous cell guideline, entitled “Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Products Derived from the Processing of Autologous Human Cells/Tissue” (MHLW Notification No. 0208003), was published in February 2008, and the allogenic cell guideline, entitled “Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Products Derived from the Processing of Allogenic Human Cells/Tissue” (MHLW Notification No. 0912006), was published in September 2008. However, the guidelines dealt with autologous and allogenic cell and tissue products, respectively, in a general manner. Further study of critical issues related to the prompt development of products derived from human stem cells, such as human somatic stem cells, human ES cells, and human iPS cells, became necessary.

In fiscal year 2008, the Japanese MHLW convened a panel of experts entitled “Study Group on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Stem Cells.” The panel, chaired by Dr. Takao Hayakawa, was established as an MHLW scientific research project.

The objective of the study group is to promote the sound development of products derived from human stem cells by investigating scientific and technological advances, ethics, regulatory rationales, and international trends regarding human stem cell-derived products and to establish and implement appropriate safety evaluation criteria.

The early activities of the study group (2008–2010) are summarized as follows:

(i) From a scientific and technological perspective, the group assessed the current state of and future outlook on the manufacture and clinical application of cell and tissue-based products derived from the processing of human somatic stem cells, human ES cells, and/or human iPS cells, with reference to the most up-to-date research and information. In particular, the group presented the results of the study with respect to sources of human mesenchymal stem cells; the clinical application (including cellular therapy and gene therapy) for many different types of diseases; perspectives for the establishment and differentiation of iPS cells and clinical application of iPS cell-based products; and the current state of and views on therapeutic tissue engineering and its practical use in regenerative medicine.

(ii) The contents and significance of the existing “Guideline for Clinical Research Using Human Stem Cells” were analyzed, and the appropriateness of MHLW’s review system for human stem cell clinical research was evaluated. This could lead to proposals of views that should be adopted and future directions that should be taken.

(iii) Guidelines and meeting reports were also analyzed, including two guidelines published by the Japanese government entitled “Guideline on Ensuring the Quality and Safety of

Products Derived from the Processing of Autologous Human Cells/Tissues" (Pharmaceutical and Food Safety Bureau, No. 0208003, issued February 2008) and "Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Products Derived from the Processing of Allogenic Human Cells/Tissues" (Pharmaceutical and Food Safety Bureau No. 0912006, issued September 2008); one guideline on clinical research involving stem cells published at the end of 2008 by the International Society for Stem Cell Research (ISSCR); and several reports on quality characteristics, preclinical trials, and monitoring of patients treated with products manufactured using cells derived from ES cells, which were presented in April 2008 at the 45th Cell Therapy-Gene Therapy Consultative Meeting held at the U.S. Food and Drug Administration (USFDA). This led to the identification of important parameters and factors for ensuring the quality and safety of products derived from human somatic stem cells, ES cells, and/or iPS cells.

(iv) Information on the organization and operation of the Committee for Advanced Therapy (CAT), established in 2009 by the European Medicines Agency (EMA), were collected and analyzed in order to assess the appropriateness of the Japanese system and regulations.

(v) As a result of the analyses and discussions described in (i)–(iv), in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law, and with the clinical application of products derived from human somatic stem cells, iPS cells, ES cells, and other cells as the goal, the study group concluded that relevant guidelines should be tailored to specific cell sources and phenotypes (human autologous *vs.* human allogenic cells; somatic stem cells *vs.* iPS cells *vs.* ES cells *vs.* other cells) to facilitate efficient, effective, and rational research and

development(R&D). Points to be considered include but are not limited to: technical details, the manufacturing process, characterization, quality control, stability evaluation, and the data necessary to guarantee the safety and efficacy of the products.

With this perspective in mind and with a desire for consistency in scientific principles and concepts, two interim reports on draft guidelines for products derived from the processing of autologous human somatic stem cells and autologous human iPS cells were prepared in 2009, on the basis of MHLW Notification No. 0208003. Three other interim reports on draft guidelines for products derived from the processing of allogenic human somatic stem cells, allogenic human iPS cells, and human ES cells, respectively, were also prepared, on the basis of MHLW Notification No. 0912006. These five sets of draft guidelines were thoroughly discussed from a variety of viewpoints. They were then widely circulated among interested parties as articles in a relevant scientific journal to allow readers to comment (Hayakawa T., et al.: Journal of the Japanese Society for Regenerative Medicine), 9, 116–180 (2010)). Thereafter, these articles were updated and published as eight articles (Hayakawa T., et al.: Journal of the Japanese Society for Regenerative Medicine, 10, 86–152 (2011)) that served as the basis for the final draft guidelines. After extensive discussions with the study group and public consultation, the Pharmaceutical and Food Safety Bureau of MHLW issued five notifications on September 17, 2012 entitled "Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells," "Guideline on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells," "Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of

Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem(-Like) Cells,” “Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem(-Like) Cells,” and “Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells.”

Because these official notifications were written in Japanese, we translated them into English in order to introduce them to relevant international societies. The English versions were produced by free translation so that the concepts in the original Japanese versions could be interpreted as properly as possible.

In this paper, we introduce guidelines that describe the basic technological requirements for ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human somatic stem cells. There may be cases where certain final products derived from the processing of somatic stem cells that are multipotent and retain the ability to self-replicate may be used in a non-homologous manner, even if they are autologously derived. In other words, as a result of cell processing, the product could exhibit cell characteristics different from those of the starting cells, and the product might be applied and function at a site (cell environment) different from where the original cells localized. Concerns related to these points have been added to Notification No. 0208003, which serves as a basis for this guideline.

Before interpreting and implementing the present guideline, the following should be taken into consideration. The ultimate goal is to provide

patients with new therapies that utilize regenerative medicine. The role of the guideline is to present the scientific principles, concepts, ideas, and technical elements that will achieve the specified goal in the most efficient and effective manner possible. Because a wide variety of products are anticipated, encompassing a variety of situations and circumstances, the guideline describe comprehensive points of concern. Therefore, it is critical to identify the relevant testing parameters and evaluation methods by taking into consideration the characteristics of the cells in question, the specific clinical objective, the method of application, etc. Those that are applicable should be justified and implemented in an appropriate and flexible manner.

Several points should be kept in mind with regard to the development of medicinal products for regenerative medicine and the employment of this guideline. The desired products are expected to show a potential as a novel therapeutic method through relevant proof of concept (POC), and relevant data and/or information, indicating no critical concerns for product safety that might impede the use the product in humans for the first time. Thorough observance of the Declaration of Helsinki, including proper informed consent and right of self-determination on the part of the patient, is indispensable.

It should be emphasized again that the primary goal of our endeavor is to offer suitable medical opportunities as fast as possible to patients suffering from severe diseases that are difficult to treat with conventional medicine. The present guideline should be useful for this purpose. Therefore, it is important to interpret and employ the guideline in a flexible and meaningful way. Stringent observance of the guideline without taking into account the patients and their specific situations, which is like putting the

cart before the horse, should be avoided.

It is evident that progress in the application of regenerative medicine is desirable for maintaining and improving peoples' health. The development of innovative and revolutionary medicinal products and therapeutic techniques should benefit our country as well as the international community. Regenerative medicine is a great way to make a peaceful international contribution that will be a legacy to mankind. In this context, the role of the government here is to promote clinical research and industrialization; regulations and guidelines are adopted such that we advance towards this common goal in a scientific, rational, efficient, and effective manner. All those involved, like players in the same arena with a common goal in mind, accumulating scientific data and concentrating wisdom, should continue to make great efforts to deliver these revolutionary cell-based products and therapeutic techniques to patients as rapidly as possible.

Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells
(September 7, 2012)

Introduction

1. The present guidelines outline basic technical elements for ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human somatic stem cells. These products are hereafter referred to as autologous human somatic stem cell-based products or merely as the “desired cell

products.”

There are many different types of cell products and methods of clinical application. In addition, the scientific progress in this field is constantly advancing and experience and knowledge are constantly accumulating. Therefore, it is not always appropriate to consider the present guidelines all inclusive and definitive. Consequently, when testing and evaluating each individual product, it is necessary to take, on a case-by-case basis, a flexible approach based on rationale that reflects the scientific and technological advances at that point in time.

2. The main purpose of evaluating the quality and safety of the desired cell products before conducting investigational clinical trials (e.g., at the time of “clinical trial consultation”) is to determine whether there are any quality and/or safety problems that would obviously hinder initiating human clinical trials of the autologous human somatic stem cell-based products in question, whether certain quality attributes (QA) of the product are understood sufficiently to establish a relationship between the clinical findings and the QA, and whether consistency of the QA can be ensured within a definite range. Simultaneously, it is important to eliminate as much as possible any presumed known risk factors associated with product quality and safety using up-to-date science and technology and to describe the scientific appropriateness of the results of such action. The remaining unidentified risk factors should be weighed against the risks associated

with not performing the trials in patients who 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 a certain degree of physical function or form, or for which existing therapies have limitations and do not provide cures. Furthermore, it is important to entrust to the patient the right to make a decision after providing all of the information available. When applying for investigational clinical trials, applicants can submit a provisional non-clinical data package, which is prepared reasonably by taking into account product aspects and patient aspects including a balance between risk of product vs risk of patient with/without treatment in question, for determining to initiate investigational clinical trials, on the premise that the data package submitted at the time of marketing authorization application/registration to ensure quality and safety will be enriched and developed in line with the guidelines as the clinical trial progresses.

Finally, applicants are encouraged to discuss with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) the type and amount of data that may be needed to initiate an individual clinical trial. Because of differences in product origin, target disease, target patients, application sites, application methods, and processing methods, there may be numerous variations between individual data packages that cannot be definitively clarified in the present guidelines.

3. The items, test methods, criteria, and any other technical requirements

described in the present guidelines are intended to be considered, selected, applied, and evaluated to serve each intended purpose; they do not necessarily require the most stringent level of interpretation and practice. In accordance with the purpose of the present guidelines, applicants are encouraged to explain and justify how the background, selection, application, and the content and extent of evaluation are appropriate and scientifically rational.

Chapter I General Principles

I. Objective

The present guidelines outline basic technical elements for ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human somatic stem cells (excluding allogenic somatic stem cells). These products are hereafter referred to as autologous human somatic stem cell-based products or merely as the “desired cell products.”

II. Definitions

The definitions of the technical terms used in this guideline are as follows:

1. “Human somatic stem cells”: Cells that are collected from humans or cells that are obtained from such cells through cell division and that possess multipotency and maintain the ability to self-renew or a similar ability. In other words, tissue stem cells (e.g., hematopoietic stem cells, neural stem cells, mesenchymal stem cells [including bone marrow stromal stem cells and adipose tissue-derived stem

cells], corneal stem cells, skin stem cells, hair follicle stem cells, intestinal stem cells, hepatic stem cells, and skeletal muscle stem cells) or cell groups that have abundant populations of these cells (e.g., whole bone marrow cells that include hematopoietic stem cells), including vascular precursor cells, umbilical cord blood, and bone marrow stromal cells. “Human somatic stem cells” also include cells obtained by culturing these cells in vitro. Human embryonic stem (ES) cells, human induced pluripotent stem (iPS) cells, human induced pluripotent stem-like (iPS-like) cells, human embryonic germ (EG) cells, human multipotent germline stem (mGS) cells, human parthenogenesis stem cells, human nuclear transplant stem cells, human cancer cells, human cancer stem cells, and cells derived from these cells are not included. (Note: The definitions for human ES cells, human iPS cells, and human iPS-like cells are provided in other guidelines, specifically in “Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human ES Cells” and “Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic/Autologous Human iPS(-Like) Cells,” respectively.)

2. “Processing of cells and tissues”: Any processing of a cell or tissue, such as propagation and/or differentiation, production of a cell line, activation of a cell by pharmaceutical or chemical treatment, alteration of a biological characteristic, combination with a noncellular

component, and manipulation by genetic engineering, with the aim of preparing desired cell products to treat a patient or repair or regenerate tissue.

Isolation of tissue, disintegration of tissue, separation of cells, isolation of a specific cell, treatment with antibiotics, washing, sterilization by gamma irradiation or other methods, freezing, thawing, and other such procedures regarded as minimal manipulations are not considered processing.

3. “Manufacture”: Actions undertaken before the final product (an autologous human somatic stem cell-based product) is released to market. This includes, in addition to the processing of cells and tissues, minimal manipulations such as separation of tissue, disintegration of tissue, separation of cells, isolation of a specific cell, treatment with antibiotics, washing, sterilization by gamma irradiation or other methods, freezing, thawing, and other procedures that do not change the original properties of the cells or tissues.

4. “Phenotype”: A morphological or physiological characteristic that is expressed by certain genes under defined environmental conditions.

5. “Donor”: Persons who donate their own cells or tissue, which serve as the raw material for an autologous human somatic stem cell-based product. For an autologous human somatic stem cell-based product, a patient is definitely a donor. (Note: A patient is identified as a donor for actual treatment. It is also presumed that

cells/tissues obtained from a donor other than the patient are used for the purpose of test production during research and development stages.)

6. “Transgenic construct”: A construct that contains a vector for introducing a target gene (a specific gene encoding a desired protein or RNA) into a target cell, the target gene itself, and the coding sequences of the elements essential for the expression of the target gene.

Chapter II Manufacturing Methods

Describe all important and relevant information concerning the manufacturing method, taking into account the items listed below. This information will help ensure the quality, safety, and efficacy of the final products, and it is important for guaranteeing consistency in quality from a manufacturing perspective. It should be noted that quality, safety, and consistency are assured by mutual complementary measures throughout the manufacturing process. It is most important that the measures are rational and that they serve the intended purpose. It may be acceptable to omit a portion of the items listed below, if the quality, safety, and constancy of the final products can be established by suitably chosen quality tests, control of the final or intermediate products, or control of the manufacturing process.

I. Raw Materials and Materials Used in Manufacturing

1. Human cells and tissues used as raw materials

(1) Features of biological structure and function, selection criteria

Explain and justify the reasons for selecting the cells and tissues used as raw materials, with reference to the characteristics of their biological structure and function, such as morphological characteristics, growth characteristics, biochemical indicators, immunological indicators, specific substances produced, and other suitably chosen and appropriate genotype or phenotype indicators (or markers). In particular, demonstrate that the somatic stem cells used as a raw material possess clinically useful stemness. Stemness in this case does not necessarily indicate the potential for multilineage differentiation, but refers to the ability to differentiate into cells that have an expected function in vivo. In addition, although demonstrating the differentiation in vitro is desirable, it may suffice to show differentiation in vivo if a rational explanation is provided. For example, when using myocardial stem cells, which are somatic stem cells, as a raw material, it is acceptable to show that myocardial stem cells can differentiate into cardiomyocytes. This should lead to the identification of the main cell characteristics that will be employed when applying cells to the patient.

It is acceptable to perform tests using test specimens obtained from a donor other than the patient at the research and development stages before the beginning of the clinical trial. In any case, it is recognized that quantitative limits and technological limits to sample analysis will affect the extent to which such studies can be

performed.

(2) Considerations with respect to the donor

To ensure the safety of the patient, the personnel involved in manufacturing the product, and the health care workers who treat a patient, establish test parameters by which to assess possible infection of the cells and/or tissues and justify the appropriateness of the parameters. Particular consideration shall be given to hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), and human T-lymphotropic virus (HTLV).

Establish eligibility criteria that take into consideration the genetic characteristics, history, and health of the patient and others and justify the appropriateness of the patients as donors. Donor genome or gene analysis shall be performed in accordance with “Ethics Guidelines for Human Genome and Gene Analysis Research” issued jointly on December 28, 2004 by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Ministry of Health, Labor, and Welfare, and the Ministry of Economy, Trade, and Industry.

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

共通の基本的要素・要件としての GCTP (Good Cell・Tissue Practice) について

研究分担者 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学教授
澤 芳樹

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。

A. 研究目的

ヒト幹細胞臨床研究等と治験・製品開発における GCTP (Good Cell・Tissue Practice) を共通化して、切れ目のない移行を促進するための考え方を整理する。

B. 研究方法

現行の薬事上の GCTP に相当する「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) 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、再生医療学会の協力の下、共通の基本的要素・要件(ミニマム・コンセンサス・パッケージ:MCP)としての GCTP (Good Tissue Practice) を作成するための基本策を検討する。

C. 研究成果

C.1 研究の背景と経緯

我が国では、細胞・組織加工製品は主

に医師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 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を開始している。

この制度を超えて適切な取り扱い基準を共通化・標準化した GCTP の在り方についての作業は、再生医療学会とともに検討してきた。医師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。

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必要と考えられる表現・表記を以下に記す。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 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.3 「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.4 「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.5 「ヒト幹細胞等の採取」

C.5.1 「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.5.2 「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.6 「ヒト幹細胞等の調製段階における安全対策等」

C.6.1 「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.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の検討が必要である。

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、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.7 「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.8 「雑則」

「見直し」について規定する必要がある。

D. 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、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。。

E. 結論

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。

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

ヒト（同種）幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する研究の経緯と視点及び指針

－国際社会への情報発信について－

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部長 佐藤陽治

国際社会への情報発信については、わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を可能な限り正確に英語で伝えることを目的に、それ自体独立したものとして完成度を高めた。その結果、関連する国際学会としては、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)、第11回国際幹細胞学会(2013年6月)、第1回国際生物製剤標準化連盟(IABS)・JST国際シンポジウム(2014年3月)において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。また5指針の発出を受けて、5指針に至る研究の経緯と視点や5指針全文の英文版を作成し、日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。

C. 研究目的

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研究の経緯と視点及び5つの指針の概念、内容、趣旨を国際社会に向けて可能な限り正確に英語で伝えることを目的とする。

D. 研究方法

わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった

箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を可能な限り正確に英語で伝えることを目的に、それ自体独立したものとして完成度を高める。その上で関連する国際学会や英文誌で公表する。

C. 研究結果

C.1 国際学会等での発表

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)、第11回国

際幹細胞学会（2013年6月）、第1回国際生物製剤標準化連盟（IABS）・JST国際シンポジウム（2014年3月）において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。

C. 2 英文版作成

5指針の発出を受けて、5指針に至る研究の経過や5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。英文版作成にあたっては、わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を最も正確に英語で伝えようとし、それ自体独立したものとして完成度を高め、投稿した。5指針を通して、共通の記述内容の部分はなるべく表記を統一するよう心がけたが、特に定義の部分については、英語的に同一である必要があり、統一した。

5指針のうち、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の研究の経緯と視点及びガイドライン英文版が同種由来製品英文版の共通の土台となるので、その定義及びドナー選択部分までの抜粋を以下に示す。

C. 3 ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保についての研究の経緯と視点及びガイドライン英文版の定義及びドナー選択

部分までの抜粋

Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells

Takao Hayakawa¹, Takashi Aoi², Akihiro Umezawa³, Keiya Ozawa⁴, Yoji Sato⁵, Yoshiki Sawa⁶, Akifumi Matsuyama⁷, Shinya Yamanaka⁸, Masayuki Yamato⁹

¹Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University; ²iPS Cell Medical Research and Application, Kobe University Graduate School of Medicine; ³Department of Reproductive Biology, National Research Institute for Child Health and Development; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University; ⁵Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences; ⁶Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine; ⁷R&D Division of Regenerative Medicine, Foundation for Biomedical Research and Innovation; ⁸Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University; ⁹Advanced Biomedical Science Center, Tokyo Women's Medical University

Background (Chronology and Focus of the Research)

The details of the present study were described in a previous paper¹⁾. The present paper summarizes points that are closely related to those presented in the earlier paper.

Regenerative medicine using cell-based products derived from the processing of human cells and tissues is keenly anticipated in Japan because of difficulties with securing human organs and tissues in our country. With technology breakthroughs and research advances, people are increasingly hopeful that medical