

technology using novel cell-based products will develop into therapies.

In Japan, translational research into regenerative medicine is advancing rapidly. In particular, considerable work has been done to develop products that make use of human pluripotent cells, i.e., somatic stem cells such as mesenchymal stem cells, embryonic stem (ES) cells, and induced pluripotent stem (iPS) cells. Thus, there is an urgent need to prepare relevant guidelines for the evaluation of products expected in the near future. Identifying at an early stage of development the technical, medical, and ethical conditions necessary for the utilization of various types of stem cells at an early stage of development is vital for their rapid application in patients.

In fiscal year 2008, the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (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 was established as an MHLW scientific research project and has been chaired by Dr. Takao Hayakawa since its conception.

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.

As a result of analyses conducted up to 2009, in accordance with the Pharmaceutical Affairs Law, and with 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; 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, and 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 autologous human somatic stem cell-based products and autologous human iPS cell-based products were prepared in 2009 on the basis of MHLW Notification No. 0208003. Three other interim reports of draft guidelines for allogenic human somatic stem cell-based products, allogenic human iPS cell-based products, and human ES cell-based products 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.: Regenerative Medicine (Journal of the Japanese Society for Regenerative Medicine), 9, 116–180 (2010), in Japanese). Thereafter, these articles were updated and published as eight articles (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, as described in the previous paper<sup>1)</sup>.

In this paper, a continuation of the previous paper, we introduce the basic technological requirements for ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of allogenic human somatic stem cells. The final products derived from the processing of allogenic human somatic stem cells, which are multipotent and retain the ability to self-replicate, should exhibit cell characteristics different from those of the starting cells as a result of cell processing and may be applied and function at a site (cell environment) different from where the original cells localized. These concerns have been added to Notification No. 0912006, which serves as the basis.

Before interpreting and implementing the present guideline, the following should be considered. 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 situations, circumstances, and products will vary, the guideline addresses points of concern in a comprehensive manner. 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 throughout 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). Relevant data and/or information should establish that there are no critical concerns for product safety that might impede the use of the products 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 treatment options 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 situation, 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 government 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 with a common goal in the same arena, should continue to make great efforts to deliver to patients as fast as possible revolutionary, cell-based products and therapeutic techniques.

## **Guidelines on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic 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 allogenic human somatic stem cells. These products are hereafter referred to as allogenic human somatic stem cell-based products or merely as the “desired cell products.”

There are many different types of allogenic human somatic stem cell-based products and methods of clinical application. In addition, 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 allogenic 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 risks factors should be weighed against the risks associated with not performing the trials in patients 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 making 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

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 extent 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 human allogenic somatic stem cells (excluding autologous somatic stem cells). These products

are hereafter referred to as allogenic 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 to be processing.

3. “Manufacture”: Actions undertaken before the final product (an allogenic 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 a certain gene under constant environmental conditions.

5. “HLA typing”: Specifying the type of HLA (human leukocyte antigen), a human primary histocompatibility antigen.

6. “Donor”: Persons who donate their own cells or tissue, which serve the raw material for an allogenic human somatic stem cell-based product.

7. “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) Source and origin, justification of their selection

Explain the source and origin of the cells and/or tissues used as raw materials and justify the reasons for selecting these cells and/or tissues.

###### (2) Characteristics and eligibility of cells and/or tissues used as raw materials

###### (i) Features of biological structure and function, selection criteria

Explain and justify the reasons for selecting the cells and/or tissues used as raw materials with reference to characteristics of their biological structure and function, such as morphological characteristics, growth characteristics, biochemical indicators, immunological indicators, specific substances produced, HLA typing, 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 expected functions in

vivo. In addition, although demonstrating 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 preparing the somatic cells as raw materials.

It is recognized that quantitative technological limits to sample analysis will affect the extent to which such studies can be performed.

###### (ii) Donor selection criteria and eligibility

Indicate that the donor was selected in an appropriate and ethical manner and that the proper procedure was followed. Establish selection criteria and eligibility criteria that take into consideration age, sex, ethnic characteristics, genetic characteristics, disease history, health conditions, test parameters related to any type of infection that may occur via cell and/or tissue samples, immunological compatibility, etc. and justify their appropriateness. If donor genome or gene analysis is undertaken, they shall be performed in accordance with "Ethical Guidelines for Human Genome/Gene Analysis Research," issued jointly on December 28, 2004 and revised on December 1, 2008 by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Ministry of Health, Labor, and Welfare, and Ministry of Economy, Trade, and Industry.

Infection with hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), adult human T-lymphotropic virus (HTLV), and parvovirus B19 shall be ruled out by physician-donor interviews and clinical laboratory tests, such as serological tests and nucleic acid amplification tests. Infection with cytomegalovirus, Epstein-Barr (EB) virus, and West Nile virus shall also be ruled out, if necessary, by performing the appropriate clinical laboratory tests.

In addition, further investigate and determine the eligibility of donors by examining the past medical history (mentioned below) of the donor through physician-donor interviews etc., and establish if they ever received a blood transfusion or underwent a

transplantation procedure.

- Bacterial infections, such as syphilis (*Treponema pallidum*), chlamydia, gonorrhea, and tubercle bacillus
- Sepsis or suspected sepsis
- Malignant neoplasm
- Serious metabolic or endocrine disease
- Collagen and blood diseases
- Hepatic diseases
- Confirmed or suspected transmissible spongiform encephalopathy (TSE) or other cognitive disorders
- Specific genetic disease or a family history of a specific genetic disease

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

「再生医療等製品の品質管理と規制への対応」にかかる研究

研究分担者（公財）先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室  
室長 松 山 晃 文

研究要旨

再生医療製品に限らず、医薬品等においては品質、有効性、安全性の3つが確保されて初めて製品として成立する。研究者あるいは医師にとって品質は製薬会社が医薬品あるいは治験薬を提供する治験や臨床試験ではあまり意識されないが、その品質保証は有効性と安全性検証の根幹である。治験に期待されるデータの信頼性の観点から述べれば、一定の品質が保証された「モノ」が投与されていることが、データの信頼性を保証する第一歩となるからである。本研究分担では、再生医療等製品の品質管理と規制への対応を、低分子医薬品を参考にしつつ検討

**A. 研究目的**

再生医療等製品は、承認経験がほぼ皆無であるため、承認申請フォーマットもいまだ整備されていない。本分担研究では、脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる細胞製剤に適合させた承認申請 package について議論することを目的とする。

**B. 研究方法**

再生医療等製品の申請にあたり、低分子医薬品の申請 package である CTD と医療機器の申請 package である STED のいずれかを採用して参考にすることとなる。本研究では、薬剤加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた経冠動脈的投与であるため、医薬品の申請 package である CTD を参考に議論を進めることとした。

**C. 研究結果**

**C.1.1 研究開発時における品質と有効性・安全性の関係**

再生医療製品に限らず、医薬品等においては品質、有効性、安全性の3つが確保されて初めて製品として成立する。研究者あるいは医師にとって品質は製薬会社が医薬品あるいは治験薬を提供する治験や臨床試験ではあまり意識されないが、その品質保証は有効性と安全性検証の根幹である。治験に期待されるデータの信頼性の観点から述べれば、一定の品質が保証された「モノ」が投与されていることが、データの信頼性を保証する第一歩となるからである。

有効性と安全性は臨床試験でしか評価ができないが（安全性の一部は非臨床試験で評価する）、品質は臨床試験前に評価が可能であるからこそ、品質の確保は重要である。試験物、あるいは製品の品質管理を行わなくてはならないのは、研究開発段階での品質の役割としての被験者保護（患者保護）の観点（倫理的



妥当性)からの品質確保のためであり、承認申請・製造販売に向けた品質の知識・データの取得の観点から、臨床試験の質を高め、結果を正当に評価するためでもある。

### C.1.2 臨床試験段階から製造販売までの品質保証

再生医療製品の研究開発にあたって、臨床試験(治験)段階から製造販売までの品質保証の方策について述べる。試験物製造と非臨床試験をそれぞれの段階(相)に応じて品質管理・品質保証を行い、大学等研究機関あるいはベンチャー企業にあつては、企業主導の治験ができる状態にすることが目標となる。品質・有効性・安全性のデータをいかに信頼性のあるものに積み上げていくか、開発の時系列に沿って示した(図1)。

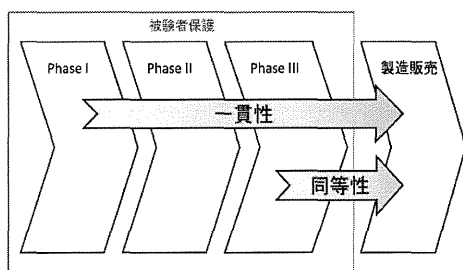


図1 一貫性と同等性

当然のこととして、開発段階では製品の品質管理も試験・研究状態にある。品質に関しては、開発期間中を通して品質の一貫性が求められる。ここで言う「一貫性」とは、「違いがあっても良いが、どこが違うのかわかっている状態」ととらえればよい。開発後期である第Ⅲ相あるいは検証型治験においては市販品との「同等性」が要求される。「同等性」とは、「科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態」ととらえればよい。承認審査では複数の臨床試験間での結果の再現性は重視される。特に低分子化合物医薬品にあつては、承認のためには2つ以上の無作為化比較試験で有効性が検証されることが望ましいとされ

試験間で結果が安定して再現性があることが必要とされている。なかには、医師主導型治験1つで承認を受けているような申請もあるが、既に海外等の臨床試験で有効性が検証されている場合や、適応拡大である場合のみである。

### C.1.3 医薬品品質の規制に関する考え方の変化

2003年のICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)は、品質についての考え方においてエポックメイキングであった。品質リスクマネジメントと科学を統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用が可能な調和した医薬品品質システムを開発する(品質の作り込)という考え方であり、サイエンスベース・リスクベースのアプローチへのパラダイムシフトであると言える。ICHの品質ガイドラインにも変化が認められ、安定性試験を行う具体的な試験条件など具体的な試験法や規格設定を3極で調和させた内容をガイドライン化するという流れから、考え方や方法論などを具体的な数値的基準を持たない概念的な指針をガイドライン化するという流れになった。

この流れに沿って我が国でも薬事法が改正され(2005年施行)、品質保証の方向性が示されている。改正前は、適切な規格の設定に基づく品質管理に重点が置かれていたが、改正後には、開発段階から製造段階までを見通した品質保証体制の確立し、「製品ライフサイクル」に応じた継続的改善と柔軟な品質保証をおこなうこととなった。治験薬GMP(2008年改正)の基本的考え方としては、GCP省令にて「(略)本基準が医薬品開発の重要な期間に対して適応されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい」とされ、状況やリスクを考慮し、適切だと判断される要件を柔軟に運用することとなった。

### C.1.4 CTD(Common Technical

## Document)

CTD (Common Technical Document) (図 2) とは、ICH で合意された承認申請資料の構成であり、医薬品に提供される。編集作業の重複を軽減するのが目的であり、あくまでも構成に関する取り決めであって内容まで共通化されているわけではない。品質に関しては、第 2 部の「品質概括資料」部分と第 3 部「品質に関する文書」が該当する。なお、品質概括資料の構成については他書を参考にされたい。

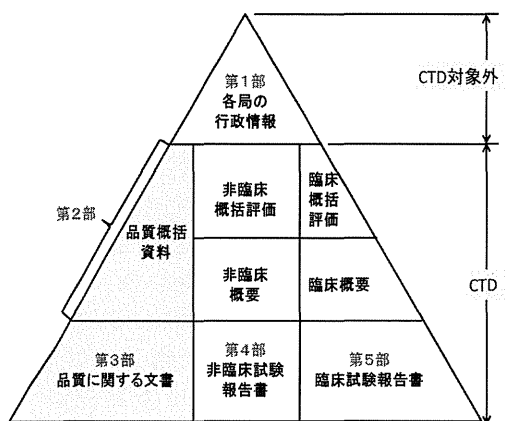


図 2 CTD package

### C.1.5 規制当局が「品質」を評価するポイントと承認に必要な品質関連の資料

申請から承認までに品質が評価されるのは 2 か所、承認審査と GMP 調査である。承認審査ではチーム審査と信頼性調査が行われ、GMP 調査では製造書への立ち入り調査が行われる。承認審査では、承認申請書に記載された「第 2 部品質に関する概括資料」を対象として審査され、CTD 第 3 部は参照に使われる。GMP 審査では、製造所の実地調査とともに製品標準書や作業手順書等が調査されることとなっている。承認申請書には、

提出年月日、提出者、担当者、名称  
(販売名) などの事項  
成分及び分量又は本質  
別紙規格

成分・分量・本質で別紙規格

とした有効成分・賦形剤などの規格を記載

成分ごとに「名称」「製造方法」「貯蔵方法及び有効期間」

「規格及び試験方法」を記載

製造方法

用法及び用量

効能又は効果

貯蔵方法及び有効期間

規格及び試験方法

製造所

備考

別紙 (図表・数式など)

が記載される。

## C.2 再生医療製品における品質の確保

### C.2.1 品質の確保のために

「品質」の定義は、ICH-Q6A によれば、「原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。」とされる。承認段階での品質が保証されている状態を、平易に述べれば、「いつ・誰が・どこで・作っても、同じ品質のものをつくれる仕組みができていること」といえる。「同じ品質のもの」であることは、製造方法と最終製品の規格で管理・保証することとしており、主に承認審査で確認するものである。「いつ・誰が・どこで」に関しては、何らかの制限を設けて管理する必要があり、主に GMP 調査で確認することとなる。

研究開発時の品質確保には GMP の手法がとられる。これは、通知、指針等に書かれている品質確保の方法は GMP の手法に基づいているからである。治験薬であれば、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準」や平成 24 年のいわゆる 5 指針が挙げられ、その中でも第 2 章第 3 「最終製品の品質管理」の 2 「最終製品の品質管理法」に最終製品の品質に関する記載がある。

### C.2.2 最終製品の品質管理項目

最終製品について、細胞数並びに生存率・確認試験・純度試験・細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験・製造工程由来不純物試験・無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験・効能試験・力価試験・力学的適合性試験といった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となっている。

細胞数並びに生存率については、細胞の生存率が低いことによる有効性の減弱を阻止するという観点と、死滅細胞は血栓形成促進傾向にあること等による安全性の観点から議論される。細胞数として通知状に記載されているが、投与時に細胞懸濁液として投与する場合、その濃度についての評価が必須である。なんとなれば、細胞濃度が濃すぎると塞栓症の危険性が上昇すると想定され、安全性と有効性を支える品質の担保として重要な評価項目となるからである。

確認試験とは、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である。「目的とする」細胞・組織であると強調されている通り、確認試験で不純物としての夾雑細胞については言及されていない。この点が、次項での純度試験との違いである。ただし、目的である細胞として単に間葉系幹細胞としての規格設定では十分とは言えない。なんとなれば、品質項目は、安全性と有効性を担保するために確認する項目であるからである。間葉系幹細胞であれば、紡錘状 (spindle shape) の附着細胞であり、免疫学的には CD44/CD90/CD105等が陽性で、CD45等が陰性として定義されよう。また、MHC class IIの発現を認めないという品質指標も想定される。当該間葉系幹細胞が効能として肝線維化の抑制あるいは改善が期待されるのであれば、MMPのようなコラーゲン分解酵素の分泌も品質評価

項目としてあげられる。確認試験には、細胞そのものを同定するための指標

(CD44陽性等) と、が安全性の観点から期待される指標 (MHC class II陰性等)、有効性を期待させる指標 (MMP発現) が検討されるべきである。

細胞の純度試験では、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等を勘案し、試験項目、試験方法及び判定基準を示すこととなっている。特に多能性幹細胞由来細胞製剤にあつては、分化抵抗性多能性幹細胞の残存が議論されることとなり、その残存比率の評価法と規格値の設定が必須である。低分子化合物での純度試験と異なり、すべての目的以外の細胞を同定することは困難であり、目的細胞以外の細胞による毒性の発揮などを非臨床安全性試験で検証したうえで、marginをかけたうえでの規格値設定とならざるを得ない。非臨床試験でのワーストケースを活用し、最も不純物比率が高い細胞製剤で、かつ投与用量に非線形性をもたせた過剰用量にて得られた毒性試験でも安全性が確認することが現実的である。

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験は、確認試験での目的生理活性物質評価と相対するものである。もし、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となっている。「明らかに想定される」という通知上の記載に行間を読んでいただきたい。細胞特性によってはこれら試験が求められることとなるが、非臨床試験で毒性が発揮されなければ検討する必要はないのではないかと考えている。

製造工程由来不純物試験については、通知に記載の通り、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、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となっている。また、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が求められている。「品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等」については評価されることとなっている。この記載の通り、品質及び安全性の面からみて望ましくないと考えられない物質等については、出荷時の品質規格として設定する必要はない。医薬品等を細胞製造工程で使用し、その残存が想定される場合であっても、使用した資材のすべてが最終製品に残存していると仮定しても（全く洗浄除去されていないと仮定しても）、1回臨床投与量よりも少ない場合には、議論したうえで品質規格として設定しないという考えもあろう。たとえば、製造工程でROCK阻害剤を使用したと仮定、それが医薬品である場合などである。

無菌試験・マイコプラズマ否定試験およびエンドトキシン試験にあつては、局方に基づいて行うのが望ましい。ただし、局方と同等であると確認された試験法であれば、局方でなくとも品質管理に用いることが可能である。局方でなければならぬのではなく、局方であれば試験方法についての議論が不要で、審査期間の短縮が期待されるということである。

効能試験・力価試験・力学的適合性試験については、細胞製剤の特性を考慮したうえでいずれかを選択すればよいとされている。たとえば、胚性幹細胞から肝細胞を再生して投与し、低アルブミン血症の改善を期待する場合、アルブミンを産生分泌する程度を品質管理項目とすればよい。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（例えばインスリン分泌細胞等）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が力価試験として品質管理項目となろう。再生軟骨細胞組織のように力学的強度をその製品特性として期待される場合には、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となる。加重部位への投与が期待される製品にあつては、より厳格な品質管理が求められる。

### C.2.3 品質の作り込みとしての GMP

GMPとは、Good Manufacturing Practiceであり製造管理および品質管理に関する基準である。GMPでは、従業員、原材料、設備、製造、製品、試験、文書、廃棄物等の責務、取り扱い、実施方法等を定めている。

GMPの3原則は、

1. 間違い防止・・・人為的な誤りを最小限にする
2. 汚染防止・・・汚染・品質低下を防止する
3. 品質保証システム・・・高い品質を保証するシステムを設計する

であり、実行して記録に残すことが重要である。

GMPではハードウェアとソフトウェアの両立が必要で、ハードとしての施設・設備・機器と、ソフトとしての文書・製造・試験方法・清掃・組織・教育訓練を両輪として初めて成り立つ品質保証システムであると言える。

ついで、GMPではルールを決めることが肝心である。膨大な文書量であるため、Great Mountains of Paperと揶揄される所以である。ルールを決めることとは、それを基準書、標準書、手順書などといった文書体系に落とし込む作業であり、ルールを決め（文書化）、ルール通りに実行し（記録化）、チェックし（評価・検討）、改善する（ルール見直し）というサイクルで品質として作りこんでい

く作業に他ならない。

ここで、サイクルを回して品質を作りこむと述べた。これは、品質がいわば螺旋状に向上していくことを意味し、換言すれば GMP 管理の程度には強弱があって良いということを示す。製造の GMP は開発段階や工程の重要度に応じて使い分けることとすれば、第 I 相試験では「SOP があり、記録を保存する」で十分だが、第 II 相試験では「SOP があり、工程、作業、設備が評価され、記録を確認し、保存する」ことが求められる。第 III 相になれば、製造販売承認後と同等性が求められるため、「SOP があり、工程、作業のバリデーションが実施・記録され、品質保証部門がその記録を承認し、保存する」こととなろう。いずれにせよ、GMP 管理には手順書を作り、記録を残すのが基本である。SOP (Standard Operation Procedure: 標準作業手順書) は、あらゆる作業に策定が求められる文書である。通常発生しない作業 (規格外になったものの処理等) にも必要で、実行しない作業 (再測定は不可等) には実行しないことを明記されなければならない。作業を勝手に変えないことは、品質管理上必須であり、SOP を改善したいあるいは変更したい際には変更管理を行う必要がある。SOP 通りに作業できないとき (逸脱) は逸脱管理が求められ、改善・変更は手順を踏んでおこなうこととなり、変更管理・逸脱管理にも手順を決めなければならない。SOP に求められる要素は、それがどのような作業であれ、わかりやすく、必要なことはすべて書かれていること。作業ごとにかつすべての作業に存在し、すぐ見ることができ、そして最新であることである。これらを念頭に、SOP 文書体系の構築をされたい。

#### C.2.4 再生医療製品における GMP

品質管理の手段として、承認申請で審査される品質と、GMP にて評価される品質がある。後者については、平成 24 年のいわゆる 5 指針の第 2 章「製造方法」の第 1 および第 2 に記載があると考え

と理解しやすい。原材料及び製造関連物質については、原材料となるヒト細胞・組織と、目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とに分けられる。前者が受け入れから出荷まで一貫して存在するものであって、後者がそこに振りかけられ洗浄されるというイメージが理解しやすい。GMP 上は、原材料等の受け入れ管理に該当するものである。

原材料となるヒト細胞・組織については、起源及び由来、選択理由、原材料となる細胞・組織の特性と適格性に関しては、出発原材料となる細胞について、文献的な考察を交えつつ、申請者らの研究成果を踏まえ議論すればよい。次いで、原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、適切な指標から適宜選択して示し、当該細胞・組織を原材料として選択した理由を説明することと通知にはある。起源及び由来、選択理由、原材料となる細胞・組織の特性と適格性については、出発細胞・組織そのものに重点がおかれた記載となるべきであり、原材料として用いられる細胞・組織について、当該細胞・組織を原材料として選択した理由を説明することとは、例えば分化誘導における優位性など *ex vivo* での細胞特性や、細胞製剤投与後の活性などに重点が置かれている。

自己由来細胞製剤でない場合には、ドナーに関する記録については、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、整備、保管されていることが求められている。感染症の伝播のリスクの低減が求められるので、いわゆる GTP 通知である平成 12 年医薬発第 1314 号別添 1 を参照とすべきであり、加えて、通知には記載はないが平成 15 年厚生労働省告示第 210 号 (生物由来原料基準) への適合性についても念頭に入れる必要がある。

細胞・組織の採取・保存・運搬について、採取者及び採取医療機関等の適格性については、ドナーの安全性・倫理性的の確保に加え、採取された細胞組織への

contaminationの否定が念頭に入れられた規定である。原材料となる細胞・組織の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすることは、採取者が医師であり、望ましくは該当領域の専門医など十分な修練を積んでいる事、採取機関が医療機関に限定されておりcontaminationの危険性を低減できる施設を有することを示す必要がある。

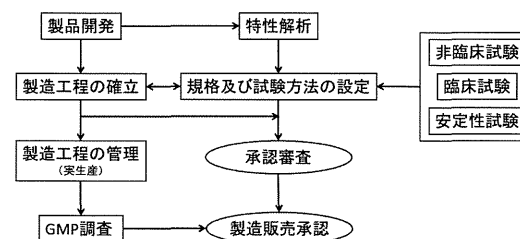
目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とは、培地であったりサイトカインであったり、場合によってはフィーダー細胞もこれに該当する。目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要であると記載されている。受け入れ規格の設定と受け入れ試験が製造の場では行われることとなる。生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守することとなっている。同告示は薬事法42条に基づく告示であるため、生物製剤基準とともに薬事法42条基準ともいわれ、これに合致しない資材を用いている場合には、製造販売承認を取得できない。治験に入る前に、十分に検討すべきである。

製造工程の項には、受け入れ検査、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等、最終製品の構成要素となる細胞の作成、細胞株の樹立と使用、細胞のバンク化、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策の各章項目がある。これらは、GMPとして管理される品質に深く関係し、すべてSOPに記載され管理されるべき項目である。各小項目については通知の記載を涉猟されたい。

#### D. 考察

承認申請書の記載事項はすなわち承

認事項となるため、申請書の製造方法欄に操作条件などの具体的な管理値やパラメーターを記載してしまうと逸脱が薬事法違反になってしまうため、承認申請書と製品標準書(GMP)の違いには、配慮が必要である。承認までの品質確保の要素を示した(図3)。申請書には製造工程の一連の操作手順のうち品質の恒常性確保の為に必要な事項を選択して記述すべきで、申請書には「目標値/設定値」を記載し、実際の管理範囲は製品標準書に記載しGMPで管理することを考慮すべきであろう。



#### E. 結論

開発している脂肪組織由来多系統前駆細胞は、経冠動脈的に重症心不全患者に投与される自己由来体性幹細胞製剤である。投与方法から鑑みると、医薬品申請packageになじむと想定される。議論を進めても、CTD packageに載せても不都合はないとの結論になった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuyama A. Translational research in regenerative medicine: A translational gap. *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2013;15:163-172.
2. 松山晃文 再生医療とレギュラトリーサイエンス -早期実現にむけて合理的な理解を- *ヒューマンサイエンス* 2013; (7):28-31
3. 松山晃文 再生医療の規制と今後の動向 *リーガルマインド* 2013;337:36-102
4. 松山晃文 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 *再生医療* 2013;12(2):133-134.

5. 松山晃文：「再生医療とレギュラトリーサイエンス -早期実現にむけて合理的な理解を-」ヒューマンサイエンス 2013: (7).28-31.
  6. 松山晃文：「再生医療の規制と今後の動向」リーガルマインド 2013:337.36-102.
2. 学会発表
1. 再生医療が拓く明日へー研究者の想いと産業界への願いー・松山晃文・東西合同薬事法規（研究）委員会・6月21日
  2. 高度医療とトランスレーショナルリサーチの実際・松山晃文・東大CRC講習会・6月27日
  3. 再生医療についての行政の取組み・松山晃文・最高裁 再生医療研究会・7月3日
  4. iPS細胞を用いた再生医療の現状と展望・松山晃文・DDS学会・7月4日
  5. 再生医療研究と試薬・松山晃文・日本試薬協会講演会・7月9日
  6. 再生医療の動向・松山晃文・再生医療と法研究会・8月1日
  14. 再生医療の動向・松山晃文・東京都薬事監視員協議会・1月29日
  15. アカデミアによる開発戦略「再生医療法制定下の医療技術開発」・松山晃文・国立大学附属病院臨床研究推進会議 第2回総会シンポジウム・2月7日
  16. “Proposal of the preclinical safety study-package for the cell therapy products”・松山晃文・IABS-JST Joint symposium・3月7日
7. iPS細胞で日本は21世紀の世界を切り拓く・松山晃文・経営道場・8月31日
  8. 再生医療の動向・松山晃文・厚労省全国薬務主管課長会議・9月20日
  9. 再生細胞治療と培地・松山晃文・FIRM講演会・9月26日
  10. ”Development of Regenerative Medicinal Products—From Bench—”・松山晃文・DIA 日本年会・11月7日
  11. 臨床薬理に期待することー再生医療一介の研究者としてー・松山晃文・第34回臨床薬理学会学術総会・12月6日
  12. 再生医療の倫理と規制（2）・松山晃文・東京大学生命倫理講習会・12月12日
  13. 臨床研究編臨床応用のためのiPS/ES/体性幹細胞の培養について・松山晃文・第10回医薬品RSフォーラム・12月14日
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案取得  
該当なし
  3. その他  
該当なし

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

ヒト多能性幹細胞の臨床応用に向けた研究・開発の動向と留意点

分担研究者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座 iPS 細胞応用医学分野 特命教授  
青井貴之

【要旨】

ヒト多能性幹細胞は、ひとつの細胞株を様々な用途で用いることができる。一方、「品質」とは狭義には特定の用途に対して論じられるべきものである。このことに十分留意し、多能製幹細胞の品質について議論するにあたっては、細胞加工製品の原材料として一般性を有する事項と、特定の目的に限定された品質特性に関する事項とを整理し両者を混同しないことが重要である。

研究の背景

ヒト多能性幹細胞すなわち、ヒト胚性幹（embryonic stem, ES）細胞およびヒト人工多能性幹（induced pluripotent stem, iPS）細胞の臨床応用への期待は大きく、関連する規制整備を適切かつ早急に推進することが求められている。一般に規制、特に品質および安全性の確保にかかる規制については、科学的小および技術的な状況に立脚した現実的なものである必要がある。従って、再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞については、それらが従来には臨床目的で使用されたことがなかった新しいものであることに加え、現時点でも研究および開発の面で急速な進歩を遂げているものであるということは、当該分野の規制整備を行う上で常に強く意識されなければならないことである。

具体的方策の一つとして、指針等の文中にこの考え方を明示しておくことによって、実際の製品開発案件ごとの運用を行う際にこの考え方を反映させることができる。例えば、2012年9月7日に発出された「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」および「ヒト（自己/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」においては、「個々の医薬品等についての試

験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の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」との記載が「はじめに」として指針の冒頭部分に掲げられている。

もう一つの方策は、研究・開発の動向を常に収集し、規制科学の専門的見地からこれを分析して一般性を持ち得る内容を抽出し考察を加え、適切なオーソライズがなされた上で規制に反映してゆくことによって科学的合理性を確保してゆくことである。ここで扱われるべき情報はいわゆる科学論文にとどまらず多岐にわたり、また、様々な立場や観点から発信されるものであるため、これらを規制科学の立場からレビューする作業が重要となる。

A. 研究目的

再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞に関する研究・開発の動向と留意点を、製品の品質および安全性確保の観点から明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

ヒト多能性幹細胞に関する研究・開発の動向について文献等から調査を行い、規制



科学的見地から考察を加え、ヒト多能性幹細胞由来製品の品質および安全性確保の観点から、その原材料としての留意点等とともに整理する。

### C. 研究結果

ES細胞及びiPS細胞の品質管理は、それらを用いた再生医療の実現における重要な関心事項となっている。当該分野は基礎研究の革新的成果が短期間のうちに臨床応用の実現という文脈で議論されるに至ったことから、通常、製品の原材料の品質管理という議論に参画している規制当局の担当者や製造業者の開発担当者に加えて、製品開発（ものづくり）には無縁であったアカデミア等の基礎研究者も議論に中核的に参画しているという特徴がある。このことが原因であるか否かはここで論ずるべきことではないが、ES細胞およびiPS細胞の品質管理についての議論にしばしば混乱が生じることに注意が必要である。

この理由の一つとして、以下のことが考えられる。ES細胞やiPS細胞の重要な特性として、分化多能性と自己複製能がある。従って、ある細胞株を増幅し、これを様々な用途に用いることができるし、実際、そのような使い方を想定して、具体的用途は未定のままに細胞株を樹立、保管、分配する計画が進められている。UK stem cell bankによるものや、京都大学iPS細胞研究所によるものなどである<sup>4)3)</sup>。一方、規制における「品質」の語は、「意図した用途への適切さのこと。あるいは、製品等において、性質の組み合わせが要求事項を満たす程度のこと」と定義される。すなわち、「品質」とは用途や製品が具体的に決まってい初めて論じることができるという立場である。このことから、用途あるいはそれを原材料とする製品が未確定なままであるES細胞やiPS細胞に関して、「品質」の語をあてて論じることが、規制における「品質」の定義に沿うならば矛盾が生じざるを得ないことになる。勿論、提供者への説明・同意取得が適切になされていることや、培養関連試薬等のうち生物由来で

あるもののトレーサビリティが確保されていること、微生物による汚染がないことの確認がなされていることなど、細胞加工製品の原材料とするという用途に対して一般性をもつ、「品質」に関連する事項も存在する。しかし、これらは多能性幹細胞の品質特性の内の一部であって全部ではないことに留意すべきである。

ES細胞およびiPS細胞の品質管理に関する議論にしばしば混乱を生じるもう一つの理由は、これらの細胞はいずれも人工的な培養細胞であって、発生過程や成体のいずれにも存在しないものであり、従って「正常対照」となる細胞が存在しないということが十分に意識されない場合が多いということである。ES細胞、iPS細胞ともに株毎の分化特性等のばらつきがあることが知られている<sup>4)5)</sup>中で、「良いES/iPS細胞とは？」という問いが一般的な回答を求めてしばしばなされるが、染色体異常や微生物等による汚染といった多くの議論は要さない問題点（ただし、これらについてもその評価手法や規格設定についての議論はなされるべきであるが）を除けば、「良い株」といえるものは用途ごとに異なる可能性があり、用途ごとに論じられるべきことである」というのが適切な回答になるだろう。これは上で述べた「品質」の語の規制における定義を踏まえれば当然のこととも言えるが、ある種の議論の場では、漠然とした「良い多能性幹細胞株の追求」がまだまだ論じられているようである。現実的に多能性幹細胞の応用を推進するにあたっては、具体的な用途を定め、それに対して適切な細胞株およびその株が有する特性を明らかにする、という作業を行うことが現時点では妥当である。言い換えれば、目的とする細胞へと分化させてみて、好ましい分化細胞を生み出した多能性幹細胞株がその目的における「良いES/iPS細胞」である、ということであり、これが多能性幹細胞の品質に関する研究の適切な方法である。

上段で述べた方法論をとった研究成果が京都大学iPS細胞研究所山中伸弥教授のチームから最近報告された<sup>6)</sup>。研究チー

ムでは、ヒト ES 細胞 10 株とヒト iPS 細胞 40 株を用いて SFEBq 法による神経細胞分化を行った。各株について 3 回以上再現実験が行われている。その結果、多くの細胞株では分化誘導後には未分化マーカーである OCT3/4 を発現する細胞はみられないのに対し、一部の細胞株では分化抵抗性を有し、分化誘導後であるにも関わらず OCT3/4 を発現する未分化細胞が残存し、動物への移植により腫瘍を形成することが分かった。そこで、前者を”good clone”、後者を”defective clone”と名付け、両者の遺伝子発現や DNA メチル化状態についてゲノムワイドな比較を行った。その結果、発現アレイにおける 3 万個超の有効プローブの内、19 プローブが good clone 群と defective clone 群の間で発現量に有意な差がみられた。これら 19 のプローブは 13 の遺伝子上に設定されたものであった。これらの遺伝子群は神経分化抵抗性のマーカーとして、今後の臨床開発を進める際にはその発現量を確認することにより使用する株を選抜するために有用なものとなる。

この論文は、適切なデザインの元に行われた膨大な実験結果を詳細に解析し、臨床応用において有用な結論を導いたものであり、近年の当該分野の論文の中で最も重要なものの一つであり極めて意義深いものである。その記述は慎重なものであり、誤解を導くものではない。但し、この論文を読み研究成果を活用する側の問題として、以下の点に充分留意すべきである。第一に、この論文で見出された遺伝子群はあくまで神経分化抵抗性を有する株のマーカーとなり得るものであって、他の細胞種への分化特性におけるマーカーになるかどうかは現時点では明らかにされていない。第二に、これらの遺伝子群は SFEBq 法を用いての神経分化における分化抵抗性と相関するマーカーであって、他の方法による神経分化でも同様の有用性をもつか否かは明らかにされていない。目的細胞が同じであっても分化誘導条件が異なれば目的細胞への分化の達成度の株毎の成績は逆転することもあることは既に知ら

れていることである<sup>5),7)</sup>。第三に、これらの遺伝子群は株選抜のためのマーカーであって、仮にある株の継代培養の過程でこれらマーカー遺伝子の発現が変動した場合にこれが神経分化抵抗性の獲得と相関するか否かは明らかにされていない。

すなわち、多くの多能性幹細胞株を用いた分化誘導実験を元に見出された分化特性のマーカーは、①特定の目的細胞に対して、②特定の分化誘導法を用いる際の、③株選抜を行うために、のみ有用であるとの基本的理解がなされなければならない。この度見出された遺伝子群が、他の目的細胞に対しても、あるいは、他の分化誘導法においても、そして、特定の株を増幅して用いる場合においても、分化抵抗性のマーカーになる可能性が否定されているものではない。しかし、現時点ではこれらの可能性を積極的に支持する科学的妥当性は無いことに注意が必要である。もちろん、実際に SFEBq 法による神経細胞以外の用途でヒト多能性幹細胞の臨床応用を目指す研究・開発者の多くは、上記論文で見出された遺伝子群の発現状態を参考のために調べることがあると思われ、これは全く否定されるべきことではない。

しかし、前提として科学的合理性をもった正しい認識を有しておくことが重要であることをここでは強調したい。限定的な意義をもった指標があたかも一般性を有する指標であるかのように誤解されることは、臨床開発の推進に不合理な遅れを生じせしめるものであると考えられるからである。例えば、架空のシナリオであるが、「臨床用として分配されている iPS 細胞を原材料として、ある研究機関（仮に研究機関 A とする）が充分な前臨床研究を行い品質管理の指標も明らかにした上で品質・安全性の確保を行い臨床試験目前という段階まで来ていたとする。この段階で、別の研究機関（研究機関 B とする）が別の目的細胞への分化誘導実験の結果から、その際の分化抵抗性株の判別法を見出して「危険な iPS 細胞の判別法」として発表したとする。そして、その判別法に従えば、研究機関 A が用いている iPS 細胞株

は「危険な iPS 細胞」に分類されることが指摘された場合に、研究開発者や規制担当者が正しい理解に立たずにこの事実を解釈し、臨床試験の開始が遅れる」ということがもしあるならば、それは決して慎重というべきものではなく、科学的合理性を著しく欠いたものであり、当該治療によって得られる利益の可能性を患者から奪うことにもつながるものであることに留意しなければならない。万一、我が国でこのような誤りが行われるならば、多能性幹細胞由来製品の開発競争の競合相手が他者の開発の進展を極めて容易に妨害できることにもつながる。上述の論文について、一般向けのメディアの見出しでは「質の悪い iPS 細胞の判別法」や「安全な iPS 細胞の選抜」という表現が散見され、誤解を与える可能性も必ずしも否定し得ないものであった。再生医療という一般の関心が高い新規分野であるだけに、メディアの影響は大きい。まずはヒト多能性幹細胞加工製品の研究・開発に関係するすべての専門家が、基礎研究者や開発研究者、規制側の担当者の別なく正しい理解を共有し、さらには、非専門家や社会の理解を形成してゆくことが重要であろう。

#### D. 結論

ヒト多能性幹細胞の臨床応用に向け、その品質・安全性に関連する知見の蓄積がすすんでいる。これらの知見を正しい理解のうえで適切に活用することが、多能製幹細胞を用いる再生医療実現推進のために重要である。

#### E. 参考文献

- 1 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.
- 2 Turner M et al. Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library., *Cell Stem Cell*. (2013);13(4):382-4.

- 3 Stacey G. Banking stem cells for research and clinical applications. *Prog. Brain Res.* (2012) 200:41-58.
- 4 Osafune K et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nature Biotechnol.* (2008);26(3):313-5. .
- 5 Kajiwara M et al. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2012) ;109(31):12538-43
- 6 Koyanagi-Aoi M et al. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2013) ;110(51):20569-74.
- 7 Sa S et al. Stage-specific cardiomyocyte differentiation method for H7 and H9 human embryonic stem cells., *Stem Cell Rev.* (2012);8(4):1120-8.

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 政策策提言と草案作成

| 著者氏名       | 論文タイトル名                             | 書籍全体の編集者名 | 書籍名         | 出版社名 | 出版地 | 出版年       | ページ         |
|------------|-------------------------------------|-----------|-------------|------|-----|-----------|-------------|
| 早川 堯夫<br>ら | ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全            | 厚生労働省     | 薬食発0907第2号) | -    | -   | 平成24年9月7日 | 薬食発0907第2号) |
| 早川 堯夫<br>ら | 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    | 厚生労働省     | 薬食発0907第3号) | -    | -   | 平成24年9月7日 | 薬食発0907第3号) |
| 早川 堯夫<br>ら | 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 | 厚生労働省     | 薬食発0907第4号  | -    | -   | 平成24年9月7日 | 薬食発0907第4号  |
| 早川 堯夫<br>ら | 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 | 厚生労働省     | 薬食発0907第5号  | -    | -   | 平成24年9月7日 | 薬食発0907第5号  |
| 早川 堯夫<br>ら | 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         | 厚生労働省     | 薬食発0907第6号  | -    | -   | 平成24年9月7日 | 薬食発0907第6号  |

#### 書籍

雑誌（本文内にて報告した H25 業績（400 報以上）から、研究代表の業績を中心に下記を抜粋）

| 著者氏名                              | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名     | 書籍名                                     | 出版社名     | 出版地 | 出版年  | 頁     |
|-----------------------------------|--|---------------|---|----------|-----|------|-------|
| 中島啓行,<br>安田智,<br>佐藤陽治             | ヒト ES/iPS 細胞に由来する再生医療製品の造腫瘍性をどう見るか？                              | 中辻憲夫,<br>末盛博文 | ES・iPS 細胞実験スタンダード                       | 羊土社      | 東京  | 2013 | 61-68 |
| 田埜慶子,<br>草川森士,<br>佐藤陽治            | 細胞・組織加工製品の製造における造腫瘍性評価   | 技術情報協会        | 再生医療における臨床研究と製品開発                       | 技術情報協会   | 東京  | 2013 |       |
| 安田智,<br>佐藤陽治                      | 再生医療製品の品質関連規制と対応の留意点   | 技術情報協会        | 動物細胞の培養を成功させる条件設定集                      | 技術情報協会   | 東京  |      | 印刷中   |
| Kuroda T,<br>Yasuda S,<br>Sato Y. | In vitro detection of residual undifferentiated cells in retinal | Kioussi C.    | Methods in Stem Cells and Tissue Repair | Springer |     |      | 印刷中   |