

2～4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。

## 第2 製造工程

ヒト iPS (様) 細胞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こと。

### 1 ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

### 2 製造方法

原材料となる細胞・組織や体細胞の受け入れからヒト iPS (様) 細胞株の樹立及び分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

#### (1) 受入検査

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

#### (2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

原材料となる細胞・組織あるいは、ヒト体細胞あるいはヒト iPS (様) 細胞株について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活

化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

#### (3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、iPS (様) 細胞を作製するための体細胞の分離、特定体細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定体細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

#### (4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立

#### ~~(4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立~~

ヒト iPS (様) 細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法(ヒト体細胞を得るための方法、体細胞の分離・培養、体細胞の初期化/脱分化、初期化/脱分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト iPS (様) 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。また、

~~ヒト iPS (様) 細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標(例えば細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと(第2章第1.3を参照)。~~

#### (5) ヒト iPS (様) 細胞由来の中間細胞株の樹立

中間製品としての細胞株(中間細胞株)

胞株(バンク)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(例えば細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。(注:細胞特性解析に際して、特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティックス(DNAメチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、細胞の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い)。

なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(7)で記述を参照すること。

#### (6) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト iPS (様) 細胞株から直接、あるいはヒト iPS (様) 細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性

を明らかにすること。

#### (7) 細胞のバンク化

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成12年7月14日付け医薬審第873号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

#### (8) 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

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

#### 3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において

目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標等を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと（注：特異的マーカーに加えて、網羅的解析、例えば1) CGH ゲノム、2) エピジェネティクス (DNAメチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ等を用いた解析が有用な場合もあるが、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい）。試験的検体を用いた検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

#### 4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

#### 5 製品の保存及び運搬

中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性を明らかにすること（第3章参照）。

#### 56 製造方法の恒常性

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴(表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等)が製品(ロット)間で本質的に損なわれないことを、試験的検

体を用いてあらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

#### 76 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を確認申請—(治験開始(First-in-Man)時)—又は承認申請に使用するときには、製造方法変更前後の製品の同等性/同質性を示すこと。

#### <参考文献>

1. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. **再生医療**, 10(3), 86-90 (2011)
2. ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)
3. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その1) ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保

- に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 116-127 (2010)
4. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その3) ヒト(自己) iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 139-151 (2010)
  5. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)
  6. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その2) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 128-138 (2010)
  7. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その4) ヒト(同種) iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 152-165 (2010)
  8. 早川堯夫, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤 芳樹, 山口照英, 松山晃文, 佐藤陽治, 中内啓光: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する研究 (その5) ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案(中間報告). **再生医療**, 9(1), 166-180 (2010)
  9. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その7) ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理. **再生医療**, 10(3), 141-146 (2011)
  10. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤 芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その8) ヒト体性幹細胞、iPS(様)細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について. **再生医療**, 10(3), 147-152 (2011)
- E. 健康危機情報**  
なし
- F. 参考文献及び資料**  
1. ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)
- G. 研究発表**  
1. 論文発表
- 1) Nakajima R, Kobayashi T, Moriya N, Mizutani M, Kan K, Nozaki T, Saitoh K, Yamato M, Okano T, Takeda S. A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012 Dec 14.
  - 2) Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Concise review: cell therapy and tissue engineering for cardiovascular disease. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Feb;1(2):136-41.
  - 3) Hamahashi K, Sato M, Yamato M, Kokubo M, Mitani G, Ito S, Nagai

- T, Ebihara G, Kutsuna T, Okano T, Mochida J. Studies of the humoral factors produced by layered chondrocyte sheets. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Nov 19.
- 44) Sasaki R, Matsumine H, Matsumoto N, Watanabe Y, Yamato M, Okano T, Ando T. Spontaneous fibrosarcoma in an experimental aged Lewis rat. *Lab Anim.* 2012 Oct;46(4):352-5.
- 55) Takagi R, Yamato M, Kanai N, Murakami D, Kondo M, Ishii T, Ohki T, Namiki H, Yamamoto M, Okano T. Cell sheet technology for regeneration of esophageal mucosa. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 7;18(37):5145-50.
- 66) Yoshida T, Kumashiro Y, Iwata T, Ishihara J, Umemoto T, Shiratsuchi Y, Kawashima N, Sugiyama T, Yamato M, Okano T. Requirement of Integrin3 for Iron Transportation during Enamel Formation. *J Dent Res.* 2012 Dec;91(12):1154-9.
- 77) O Kanai N, Yamato M, Ohki T, Yamamoto M, Okano T. [Regenerative medicine using cell-sheet engineering]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2012 Sep;113(5):435-40. Japanese.
- 88) Kondo M, Yamato M, Takagi R, Namiki H, Okano T. The regulation of epithelial cell proliferation and growth by IL-1 receptor antagonist. *Biomaterials.* 2013 Jan;34(1):121-9.
- 99) O Yamada M, Utoh R, Ohashi K, Tatsumi K, Yamato M, Okano T, Seki M. Controlled formation of heterotypic hepatic micro-organoids in anisotropic hydrogel microfibers for long-term preservation of liver-specific functions. *Biomaterials.* 2012 Nov;33(33):8304-15.
- 1010) Akiyama Y, Yamato M, Higashimori T, Okano T, Sakurai H. Development of eczematous symptoms by the implanted breast prosthesis. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Oct;36(5):1155-9.
- 111) Kanai N, Yamato M, Ohki T, Yamamoto M, Okano T. Fabricated autologous epidermal cell sheets for the prevention of esophageal stricture after circumferential ESD in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2012 Oct;76(4):873-81.
- 1212) Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 24;425(2):321-7.
- 1313) O Tang Z, Akiyama Y, Itoga K, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Shear stress-dependent cell detachment from temperature-responsive cell culture surfaces in a microfluidic device. *Biomaterials.* 2012 Oct;33(30):7405-11.
- 1414) Tamura A, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Thermally responsive microcarriers with optimal poly(N-isopropylacrylamide) grafted density for facilitating cell adhesion/detachment in suspension culture. *Acta Biomater.* 2012 Nov;8(11):3904-13.
- 1515) Takagi R, Yamato M, Kushida A, Nishida K, Okano T. Profiling of Extracellular Matrix and Cadherin Family Gene Expression in Mouse Feeder Layer Cells: Type VI

Collagen Is a Candidate Molecule Inducing the Colony Formation of Epithelial Cells. Tissue Eng Part A. 2012 Dec;18(23-24):2539-48.

1616) O Matsumine H, Sasaki R, Yamato M, Okano T, Sakurai H. A polylactic acid non-woven nerve conduit for facial nerve regeneration in rats. J Tissue Eng Regen Med. 2012 Jun 11.

1717) Sasaki R, Yamato M, Takagi R, Ohki T, Matsumine H, Okano T, Ando T. Punch and spindle-shaped biopsies for collecting oral mucosal tissue for the fabrication of transplantable autologous epithelial cell sheets. J Biomed Mater Res A. 2012 Oct;100(10):2849-54.

1818) Tamura A, Nishi M, Kobayashi J, Nagase K, Yajima H, Yamato M, Okano T. Simultaneous enhancement of cell proliferation and thermally induced harvest efficiency based on temperature-responsive cationic copolymer-grafted microcarriers. Biomacromolecules. 2012 Jun 11;13(6):1765-73.

1919) Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. Gastroenterology. 2012

Sep;143(3):582-8. e1-2.

2020) O Ito S, Sato M, Yamato M, Mitani G, Kutsuna T, Nagai T, Ukai T, Kobayashi M, Kokubo M, Okano T, Mochida J. Repair of articular cartilage defect with layered chondrocyte sheets and cultured synovial cells. Biomaterials. 2012 Jul;33(21):5278-86.

2121) Nakayama M, Yamada N, Kumashiro Y, Kanazawa H, Yamato M, Okano T. Thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide)-based block copolymer coating for optimizing cell sheet fabrication. Macromol Biosci. 2012 Jun;12(6):751-60.

2222) Tanaka Y, Kubota A, Yokokura S, Uematsu M, Shi D, Yamato M, Okano T, Quantock AJ, Nishida K. Optical mechanical refinement of human amniotic membrane by dehydration and cross-linking. J Tissue Eng Regen Med. 2012 Apr 4.

2323) Haraguchi Y, Shimizu T, Sasagawa T, Sekine H, Sakaguchi K, Kikuchi T, Sekine W, Sekiya S, Yamato M, Umezu M, Okano T. Fabrication of functional three-dimensional tissues by stacking cell sheets in vitro. Nat Protoc. 2012 Apr 5;7(5):850-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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）

再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究

分担研究報告書（その2）

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しよう心がけたが、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 Hayakawa<sup>1</sup>, Takashi Aoi<sup>2</sup>, Akihiro Umezawa<sup>3</sup>, Keiya Ozawa<sup>4</sup>, Yoji Sato<sup>5</sup>, Yoshiki Sawa<sup>6</sup>, Akifumi Matsuyama<sup>7</sup>, Shinya Yamanaka<sup>8</sup>, and Masayuki Yamato<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University; <sup>2</sup>iPS Cell Medical Research and Application, Kobe University Graduate School of Medicine; <sup>3</sup>Department of Reproductive Biology, National Research Institute for Child Health and Development; <sup>4</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University; <sup>5</sup>Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences; <sup>6</sup>Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine; <sup>7</sup>R&D Division of Regenerative Medicine, Foundation for Biomedical Research and Innovation; <sup>8</sup>Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University; <sup>9</sup>Advanced 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 45<sup>th</sup> 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 thorough 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）  
再生医療実用化加速に資するヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保に関する総合的研究

分担研究報告書（その1）

ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）  
—総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について—

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

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声が増えつつある。

その中で、わが国を挙げて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、特にヒト由来の多能性細胞、すなわち間葉系幹細胞などの体性幹細胞、胚性幹細胞（ES細胞）、さらには人工多能性幹細胞（iPS細胞）について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。各種幹細胞の実用化の為に必要な要件を開発早期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須である。

そこで、厚生労働省は平成20年度から厚生労働科学研究事業として「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班（班長：早川堯夫）」を立ち上げ、検討を行うこととした。

本研究では、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的としている。

20年度中における研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請（治験開始（First-in-Man））、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的な留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性を受けて、その後の研究活動として、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）」をベースとして、ヒト（自己）体性幹細胞及びヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成した。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒトES細胞由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関

連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。この結果を他の研究分担者の報告と併せてヒト ES 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等に関する指針案（中間報告）とした。この中間報告については、広く関係者に公開し、ことの推移を周知のものとするとともに、コメントを頂く機会とすることは非常に意義があると考え、日本再生医療学会誌に論文として公表した（再生医療，9(1) 166-180, 2010）。その後、さらにより詳細な検討を進め、その結果を公表するに至った（再生医療，10(3) 129-140, 2011）。特に留意すべき点は、(1) ES 細胞については分化細胞株の有効活用、(4) ES 由来製品における未分化細胞の存在についての関心と対応である。

これを、行政通知化し、また、パブコメ対応やQ&Aを同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第6号）の発出に至った。

## A. 研究目的

本研究は、ヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的とする。

## B 研究方法

わが国の再生医療を適正な規制のもと推進していくために平成 18・19 年度の厚生労働科学研究事業で急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について検討し、通知の改定案を作成した。この案を基に、平成 20 年 2 月に「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0208003 号）」及び平成 20 年 9 月に「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」がそれぞれ通知された。これらの改定案は治療に使用される細胞・組織加工医薬品等全般に関するものである。ヒト間葉系幹細胞、ヒト iPS 細胞等のヒト幹細胞をより早期に実用化するためには、これらに特化した留意事項についてさらに深く検討する必要がある。そのため、平成 20 年度の研究結

果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの 3 種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、その後、平成 20 年 9 月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第 0912006 号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、ヒト ES 細胞由来の細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてまとめた。

## C. 研究結果

### C.1 研究の経緯と視点

本研究の経緯については、C.1項<sup>1)</sup>において詳細に述べた。本稿ではそのうちヒト(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関連の深い事項、特に総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項についてその要約を述べる。

厚生労働省は平成20年度からヒト幹細胞の細胞・組織加工医薬品等への利用に関連した学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、各種規制、国際動向等を調査・研究し、適切な安全性評価基準の作成や規制のあり方を検討することにより、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班(研究代表者:早川堯夫)」を立ち上げ、検討を行うこととした。

20年度中における研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請(治験開始(First-in-Man)、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるか)に関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成21年度の研究活動では、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0208003号)(ヒト自己親指針)」<sup>2)</sup>をベースとして、ヒト(自己)体性幹細胞及びヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案(中間報告)<sup>3, 4)</sup>を作成した。また、平成20年9月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に

関する指針「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(薬食発第0912006号)(ヒト同種親指針)」<sup>5)</sup>をベースとして、ヒト(同種)体性幹細胞、ヒト(同種)iPS細胞及びES細胞加工医薬品等に関する指針案(中間報告)を作成し、公表した<sup>6-8)</sup>(ヒトES細胞関連:再生医療, 9(1), 166-180, 2010)。その後、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

以下に、ヒトES細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する指針案作成のもととなる、総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について提示した。本稿における提示と、他報における「最終製品の品質管理」<sup>9)</sup>及び「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」<sup>10)</sup>とを併せてヒトヒトES細胞加工医薬品等に関する指針最終案となる。

分化能及び自己複製能が有限である体性幹細胞と比較した場合、ヒトES細胞はその幅広い多能性ゆえに、いままで入手が困難であった各種細胞を作製することのできる素材となることが期待され、またその無限の自己複製能ゆえに、ひとたび目的細胞への効率的分化誘導方法が確立すれば、再生医療に利用できる細胞を大量に、安定に供給することが可能となることが期待されている。最近米国では、再生医療におけるヒトES細胞の活用について、治験開始の試みが具体的になされるまでに至っている。しかし、ヒトES細胞が人の生命の萌芽であるヒト胚を滅失させて樹立されたものであること、また、すべての細胞に分化する可能性があること等の生命倫理上の問題が存在することから、ヒトES細胞の樹立・使用には慎重な配慮が必要とされる。

我が国ではヒトES細胞の樹立及び分配・使用においては、人の尊厳を侵すこ