

を明らかにすること。

ヒト ES 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(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。(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、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良い)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特に B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病 (HTLV)、パルボウイルス B19 感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒト ES 細胞株の樹立という趣旨からは、ES 細胞株で実施されることが望ましい。

- (2) ヒト ES 細胞使用機関によるヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立

ヒト ES 細胞使用機関がヒト ES 細胞から分化段階の進んだ細胞株(分化細胞株: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ある。そのような方策を選択した場合は、そのヒト ES 細胞使用機関における使用目的及びヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における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、ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標(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、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良い)。

なお、輸入された ES 細胞株や古くに樹立された ES 細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当

性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。(注：使用しようとするヒト ES 細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、特に B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病 (HTLV)、パルボウイルス B19 感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES 細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。)

(3) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株のバンク化

ヒト ES 細胞株またはヒト ES 細胞由来分化細胞株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(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)、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。

(4) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の取り違え及びクロ

スコンタミネーション防止対策

ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の樹立及びバンク化における、取り違え及びクロスコンタミネーションの防止対策を明らかにすること。

(5) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法

樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、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。

(6) 記録の作成及び保管方法

(1)～(5)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。

4 ヒト ES 細胞株及びヒト ES 細胞由来分化細胞株の保存及び運搬方法

ヒト ES 細胞株や製造に使用される場合のヒト ES 細胞由来分化細胞株について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による細胞株の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、ヒト ES 細胞株やヒト ES 細胞由来分化細胞株を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

5 記録の作成及び保管方法

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 ES 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

配偶子の採取から体外受精胚の作製、ヒト ES 細胞株の樹立及び分化状態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

ヒト ES 細胞株又はヒト ES 細胞由来の分化細胞株を受入れる場合で、かつ受入のための試験検査を必要とする場合は、その項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率等)と各項目の判定基準を設定すること。(注：ヒト ES 細胞由来医薬品等を製造する施設へのヒト ES 細胞株の受入れは、当該ヒト ES 細胞株の臨床使用が法規制の上で可能な場合に限る)。

(2) ヒト ES 細胞株の樹立

製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第13(1)を参考にする。——ヒト ES 細胞株の樹立

ヒト ES 細胞株の樹立及び分配は、平成21年8月21日付文部科学省告示第156号「ヒト ES 細胞の樹立及

び分配に関する指針」に準じて行うものとするを参照すること。また、ヒト ES 細胞の使用は、平成21年8月21日付文部科学省告示第157号「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」に準じて行うものとするを参照すること。

ヒト ES 細胞株の樹立に当たっては、体外受精胚の雄性及び雌性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。体外受精胚から ES 細胞株樹立までの方法(ヒト胚盤胞を得るための方法、胚盤胞からの内部細胞塊の分離・培養、未分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト ES 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間等)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。

ヒト ES 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(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。(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、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良い)。

連結不可能匿名化等の理由でドナーの感染症に関する情報が得られない場合には、樹立したヒト ES 細胞株に関して特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。

また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。なお、これらの試験等は医薬品製造基材という面からは分化細胞株の段階で実施しても良いが、ヒトES細胞株の樹立という趣旨からは、ES細胞株で実施されることが望ましい。

(3) ヒトES細胞使用機関によるヒトES細胞由来分化細胞株の樹立

ヒトES細胞使用機関がヒトES細胞から分化段階の進んだ細胞株（分化細胞株：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ある。そのような方策を選択した場合は、そのヒトES細胞使用機関における使用目的及びヒトES細胞加工医薬品等の製造における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、ヒトES細胞加工医薬品等の製造における妥当性を明らかにすること。

分化細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種特性指標（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、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良い。）

なお、輸入されたES細胞株や古くに樹立されたES細胞株等から樹立された分化細胞株においても満たすべき要件は同様である。しかし、その樹立・維持の過程が不明で「生物由来原料基準」の規定などを満たさない原材料が使用された履歴もしくは疑いのある場合が想定される。そのような細胞株の使用の妥当性については、製品ごとに個別の審査・評価となるので医薬品医療機器総合機構と相談すること。（注：使用しようとするヒトES細胞由来分化細胞株に関して感染症関連の情報が十分得られない場合は、特にB型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、成人T細胞白血病（HTLV）、バルボウイルスB19感染症について、検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。ドナーの遺伝的特徴が得られない場合は、ES細胞由来分化細胞株自体の遺伝情報から遺伝的疾患関連因子の有無に関する解析が必要となることがある。）

(3) ヒトES細胞由来分化細胞株の樹立 —— 該当する事項がある場合には、製造者が採用した製造方法中における位置づけを明確にすること。留意事項については第2章第13(2)を参考にすること。

(24) ヒト ES 細胞由来の中間細胞株の樹立

ヒト ES 細胞加工医薬品等の製造者が、受け入れたヒト ES 細胞株またはヒト ES 細胞由来の分化細胞株から中間製品としての細胞株（中間細胞株）を樹立する場合は、その利点と妥当性を明らかにしておくこと。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、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（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、(6)を参照すること。

(53) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト ES 細胞由来分化細胞株から直接、あるいはヒト ES 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、その妥当性を明らかにすること。

(64) 細胞のバンク化

ヒト ES 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（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）、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。

~~(7) ヒト ES 細胞株・ヒト ES 細胞由来分化細胞株の運搬方法~~

~~樹立された株化ヒト ES 細胞・ヒト ES 細胞由来株化分化細胞を運搬する必要がある場合には、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。~~

(875) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト ES 細胞由来分化細胞株からのヒト ES 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え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。

(98) 記録の作成及び保管方法

(1)～(76)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。

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、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。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、

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ぬ。

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）。

6 製造方法の恒常性

ヒト ES 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。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。

7 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) Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Sawa Y. The one-knot technique: a simple modification of the loop technique for mitral valve repair. *Surg Today*. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
- 2) Miki K, Uenaka H, Saito A, Miyagawa S, Sakaguchi T, Higuchi T, Shimizu T, Okano T, Yamanaka S, Sawa Y. Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats. *Stem Cells Transl Med*. 2012 May;1(5):430-7.
- 3) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. On-pump Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Poor Left Ventricular Function. *J Card Surg*. 2012 Nov;27(6):686-8.
- 4) Sawa Y. Current status of myocardial regeneration therapy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]
- 5) Nagamori E, Ngo TX, Takezawa Y, Saito A, Sawa Y, Shimizu T, Okano T, Taya M, Kino-Oka M. Network formation through active migration of human vascular endothelial cells in a multilayered skeletal myoblast sheet. *Biomaterials*. 2013 Jan;34(3):662-8.
- 6) Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Jarvik 2000 biventricular assist device conversion from old pin-shaped bearing pumps to new conical bearing pumps. *J Artif Organs*. 2012 Oct 26.
- 7) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Atrial fibrillation occurring early after cardiovascular surgery: impact of the surgical procedure. *Surg Today*. 2012 Oct 25.
- 8) Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Early Experiences of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Japan. *Circ J*. 2012 Oct 13. [Epub ahead of print]
- 9) Taniguchi K, Sawa Y. Contemporary reviews by surgeon: timing of operation for chronic aortic regurgitation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;60(11):735-43.
- 10) Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, Kawamura T, Kuratani T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S29-37.
- 11) Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Ohishi M, Sawa Y. Mitral valve repair for medically refractory functional mitral

- regurgitation in patients with end-stage renal disease and advanced heart failure. *Circulation*. 2012 Sep 11;126(11 Suppl1):S205-13.
- 12) Kubota Y, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful management of complex open heart surgery in a patient with Child-Pugh class C liver cirrhosis: report of a case. *Surg Today*. 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]
- 13) Maehata Y, Miyagawa S, Sawa Y. Activated protein C has a protective effect against myocardial I/R injury by improvement of endothelial function and activation of AKT1. *PLoS One*. 2012;7(8):e38738.
- 14) Minamino T, Toba K, Higo S, Nakatani D, Hikoso S, Umegaki M, Yamamoto K, Sawa Y, Aizawa Y, Komuro I; EPO-AMI-II study investigators. Design and rationale of low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II study): a randomized controlled clinical trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Oct;26(5):409-16.
- 15) Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R. Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Oct;32(10):2503-9.
- 16) Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Sep 7;425(4):859-65.
- 17) Kawamura T, Sakaguchi T, Nishi H, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Successful treatment of a large primary cardiac lymphoma by surgical resection combined with chemotherapy: report of a case. *Surg Today*. 2012 Aug 14. [Epub ahead of print]
- 18) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement using DynaCT. *J Card Surg*. 2012 Sep;27(5):551-3.
- 19) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sumitsuji S, Sawa Y. Failed depiction of patent bypass graft due to presence of large lateral costal artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(3):275-7.
- 20) Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Mori S, Sawa Y, Matsuura N. Transplantation of elastin-secreting myoblast sheets improves cardiac function in infarcted rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2012 Sep;368(1-2):203-14.
- 21) Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, Okazaki S, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Sawa Y. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg*. 2012

- Aug;94(2):489-95; discussion 496.
- 23) Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Less invasive radial artery harvesting without endoscopy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]
- 24) Minamiguchi H, Mizuno H, Masuda M, Sakata Y, Saito S, Nanto S, Sawa Y, Komuro I. Catheter ablation of focal atrial tachycardia originating from a donor heart after bicaval orthotopic heart transplantation guided by a noncontact mapping system. *Int Heart J*. 2012;53(2):146-8.
- 25) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels*. 2012 Jun 3. [Epub ahead of print]
- 26) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Frequency, risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart valve surgery. *Cardiology*. 2012;122(1):12-9.
- 27) Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Daimon T, Sawa Y. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Aug;31(8):858-64.
- 28) Ohkawara H, Kitagawa T, Fukushima N, Ito T, Sawa Y, Yoshimine T. A newly developed container for safe, easy, and cost-effective overnight transportation of tissues and organs by electrically keeping tissue or organ temperature at 3 to 6-C. *Transplant Proc*. 2012 May;44(4):855-8.
- 29) Saito S, Sawa Y. [Chronic heart failure: progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Progress in prevention, control and treatment: 7. Surgical treatment, heart transplantation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2012 Feb 10;101(2):408-14. Japanese.
- 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（2）

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ことが考えられる箇所はまだ残っている。例えば<新ヒト幹指針>では「第2章 研究の体制等 第1 研究の体制 7 研究機関の基準」に「(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関」、「(2) 調製機関」、「(3) ヒト幹細胞等を移植又は投与する研究機関」がまとめて記載されているが、

それぞれを「第3章 ヒト幹細胞の採取」、「第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等」、「第5章 ヒト幹細胞の移植又は投与」の冒頭に移動した方が分かりやすい可能性があるので、新規 GCTP 案の作成の際には検討が必要と考えられる。

今回の検討は主に GCTP のソフト面であったが、最終案には CPC のあるべき基準等も盛り込めないか、さらに検討が必要であると考えられる。

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）

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（1）

ーヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の最終製品の品質管理の行政通知化に向けてー

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

平成20年度の研究結果から、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けて、研究・開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成21年度および22年度は、平成20年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」をベースとして、③ヒト（同種）体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト（同種）iPS細胞に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。本分担研究では、各幹細胞由来製品の最終製品の品質管理及び安定性試験のあり方について検討した。この結果をもとに他の研究分担者の研究結果と併せ、5つの指針案（中間報告）を作成し、日本再生医療学会誌に5件の論文として公表した（再生医療，9(1) 116-180, 2010）。さらにヒト幹細胞加工医薬品等の最終製品の品質管理について詳細な検討を進め、その結果を公表した（再生医療，10(3), 141-146 (2011)）。これを、行政通知化し、また、パブコメ対応やQ&Aを同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第2号）、ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第3号）、ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第4号）、ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第5号）、ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成24年9月7日薬食発0907第6号）の発出に至った。

A. 研究目的

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

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

理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、並びに安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。

この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、その後、平成20年通知されたヒト自己由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）」をベースとして、さらに、学問/技術の進歩、欧米の規制担当者や国内外の研究者への聞き取りなども含めて深く掘り下げて調査・研究し、各種幹細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。また、平成20年9月に通知されたヒト同種由来細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）」をベースとして、③ヒト（同種）体性幹細胞、④ヒトES細胞、⑤ヒト（同種）iPS細胞に関するそれぞれの指針案（中間報告）を作成することとした。

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

C.

研究結果

C.1 研究の経過と視点

本研究の経緯については、C.1項¹⁾において詳細に述べた。平成20年度から22年度に至る間、ヒト幹細胞由来製品の実用化の推進を図ることを目的として

厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（研究代表者：早川堯夫）」が遂行された。その結果、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向

けて、研究・開発、確認申請（治験開始（First-in-Man））、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上で、必要と思われる技術、製造方法、特性解析方法、品質管理方法及び安定性評価に関する具体的留意事項、安全性及び有効性に関する各種データとしてどのようなものがあるかに関しては、これらの3種類の原料細胞それぞれに特化した形でまとめる方向性が打ち出された。この方向性と科学的原則の一貫性という観点から、平成20年2月及び9月に通知された自己細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）（ヒト自己親指針）」²⁾をベースとして、ヒト（自己）体性幹細胞及びヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等に関するそれぞれの指針案（中間報告）^{3, 4)}を作成した。また、平成20年9月に通知された同種細胞・組織加工医薬品等全般に関する指針「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）（ヒト同種親指針）」⁵⁾をベースとして、ヒト（同種）体性幹細胞、ヒト（同種）iPS細胞及びES細胞加工医薬品等に関する指針案（中間報告）を作成し、公表した⁶⁻⁸⁾。その後、これをベースにさらに諸外国での状況、その後の当該分野の進歩、さまざまな観点からの論議を踏まえて最終案を作成した。

この中で、「製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程」に関しては、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞のいずれを原材料にするか、あるいは自己由来か、同種由来か、などにより区別して留意事項を明確にすることが望ましいと考え、その内容を本シリーズの第2報から第6報にかけて報告してきた。

しかし、最終製品の品質管理のあり方や安定性評価については、由来する細胞に特化した留意事項に重きを置くと云うよりもむしろ、個々の製品そのものに焦点をあてた留意事項として捉えるこ

とがより重要である。言い換えれば、由来する細胞に関してはそれぞれに適切に考慮に入れるにしても、由来はともあれ、実際に患者に投与するのは個々の製品であり、事後管理していくのも個々の製品レベルであるので、そのことに焦点をあてた対応をすることが肝要であるということである。ここで「ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等」はとくに断らない限り一括して「ヒト幹細胞加工医薬品等」と総称する。

最終製品の品質管理や安定性評価の意義は、①臨床試験（FIMや治験）でヒトに投与して安全性、有効性を評価する際にどのような品質特性を有する製品を使用したかをあらかじめ把握しておく、臨床試験で得られた所見と製品品質の関係が把握できるようにしておくこと、②承認審査時に臨床的有用性及び安全性を評価された製品の恒常性を物質レベルに反映、関連づけて維持・管理していくこと、③製造販売承認後に観察された臨床上の事象との関係づけを照合し、必要に応じて改定していくこと、などにある。

最終製品の品質管理や安定性評価の対象となる品質特性には、細胞特性を含む製品確認（Identity）、純度（Purity）及び機能（Potency）がある。しかし、重要なことは、上記①～③のような意義を充たすことであり、製品の品質特性にかかわるIdentity、Purity及びPotencyのプロフィール全てを網羅的に解析し、試験することではない。また、貴重な細胞加工製品にとってそのようなことは不合理であり、不可能でもある。さらに、開発段階の途上にある①で充たすべき要件と承認時の②で充たすべき要件では、その程度も異なることも少なからずあると考えられる。限られた試料と時間、適用できる試験法の範囲で臨床上の用途（期待される効能・効果や安全性確保）と直接関係づけられる事項・内容を選択し、試験できれば申し分ないが、現実的には限定的な対応とならざるを得ない

かも知れない。製品の確認や安全性対策上、本質的に必要な試験を欠かすわけにはいかないとしても、再生医療やその製品の特殊性に鑑みた最終製品の品質管理の合理的あり方があってもしかるべきである。

再生医療やその製品の特殊性とは、原材料としての細胞の採取より始まり、全体を通して専門医による医療行為という面が比較の色濃くあり、また、臓器移植や組織移植といった高度な専門医療機関における専門医による医療に近いというところにある。とりわけ自己由来製品にその傾向が強い。

ちなみに化学薬品やタンパク質性のバイオ医薬品においては、原材料の調製から臨床現場への供給に至るまで、専ら製造販売業者の全面的な責任において行われる。臨床現場の医師が手にするのは、錠剤であり、注射剤である。製品の実体や品質は目に見えない。頼りにするのは、表示である。この表示内容に全幅の信頼をおいて臨床試験／医療にあたる。この表示内容を信頼に値するものとして保証するために、製造販売業者は最終製品の品質管理や安定性評価を製品確認 (Identity)、純度 (Purity) 及び機能 (Potency) 面からきわめて厳密に行っているのである。しかし、それでもルーチンとしてはあくまで、有効性・安全性と関連すると同定・選択された目的に叶う必須の品質特性 (Critical Quality Attribute: CQA) を対象としている。この CQA は、製品の有効性・安全性に関連すると同定された必須の製造工程要素 (Critical Process Parameter: CPP) との相互補完的組み合わせで決まる。また、原材料や中間製品における評価試験、製造工程評価／検証の内容や程度、その結果との兼ね合いによっても変わり得る。また、対象とする疾病や使用方法、安定性や利用可能な試験法の特異性及び感度や精度などによっても変わり得る。要は全体として必要な品質確保や品質管理が達成できればよく、その全体戦略の中で最終製品の品

質管理試験の位置づけ、内容を定めることになる。これには、製造販売業者による自ら採択した方策の妥当性の立証が必要であり、また対する審査官による適切な評価が必要になる。相互に腕の見せ所である。

この基本的な方策はヒト幹細胞加工製品の場合も変わることなく正当性を持っている。しかし、最終製品が例えば角膜であったとすると、しかるべき医療機関で日々角膜移植を含めて関連疾病の治療に従事している高度に専門的な医師にとっては、(製品の実体や品質すべてというわけではないとしても) 最終製品たる角膜を手にしたとたん、まさに Identity、Purity 及び Potency に関する CQA の統合的達成度が見える、自ら判断できると云うことになる。承認要件として製品を使用できる医療機関及び臨床医の資格に関してしぼりを入れれば、規格及び試験方法のかなりな部分が省略可能かも知れない。目に見えない微生物汚染等に関しては、CPP あるいは移植現場での適切な微生物制御方策に委ねるとしても、臓器移植や組織移植と類似した状況に遭遇することになる。臓器移植や組織移植にあつては材料の妥当性の判断は移植担当者に委ねられている。もちろん、これに加えて最終製品であることを確認できる客観的パラメーターを 1 つか 2 つ規格及び試験方法の項目として設定することができれば、鬼に金棒である。こうした点も従来の化学薬品やタンパク質性のバイオ医薬品のケースにおける品質管理のあり方とは異なるアプローチをしても合理的と言い得るところである。自己由来の細胞に関しては、このことがより顕著である。また、移植の一回性や目に見えるところにある移植細胞・組織は、事後何らかの不都合、不具合があつた場合に適切に対処できると云うことも考慮に入れられて良い。これらすべての情報の開示を含めて厳密なインフォームド・コンセントを実施することも品質管理方策を立案する際の考慮材料としても良いのではない

かと思われる。単なるお作法として、角膜の確認 (Identity)、純度 (Purity) 及び機能 (Potency) と関係づけられないパラメータ、すなわち非 CQA に関する試験項目や試験方法を設定することの意義の有無を貴重な製品を消費することやどのような開発ステージ/臨床使用ステージにあるかとのバランスも含めて考える必要がある。

下記に示す指針案は、あらゆる最終製品を想定し、これらを網羅できるようにさまざまな方策、さまざまな試験項目や試験方法を列挙している。しかし、これらをチェックリストとして実施するべきと推奨することは意図していない。開発者/申請者側、評価側双方とも、上記に述べたような趣旨を十分に理解し、解釈、運用して頂けることを期待したい。

なお、公的に最終的な指針作成にあたっては、本シリーズ前報までに提示したヒト (自己) 体性幹細胞、ヒト (同種) 体性幹細胞、ヒト (自己) iPS (様) 細胞、ヒト (同種) iPS 細胞及びヒト ES 細胞をそれぞれ加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件に関する「総則、並びに製造方法のうち原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項」と、次報の「非臨床試験及び臨床試験関連留意事項」⁹⁾ とを併せることとなる。

C.2 ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
—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—

修正意見と研究班コメント交換一覧及び対応結果

修正意見 (Q) 及び最終対応	研究班回答 (A) 及び新規提案 (C)
<p>全般</p> <p>◆Q: 確認申請に関する事項の削除</p> <p>◆Q:</p> <p>「First-in-Man」の記載が複数個所に入れられているが、確認申請廃止に伴い、確認申請に係る記載が削除されると、First-in-Man でない場合 (海外臨床使用実績、国内臨床研究での使用実績がある等) は指針に適合しなくても良いと解釈される可能性があるもので、</p> <p>「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q: 字句の整備</p> <p>第3 最終製品の品質管理</p> <p>1 総論</p> <p>(3) 細胞の純度試験</p> <p>◆Q: 「臨床適応」との用語が記載されている指針と記載されていない指針がある。特別な意味があるかどうか。</p> <p>[最終対応]</p> <p>◆第3 最終製品の品質管理 1 総論の記述中に「臨床使用目的」に言及</p>	<p>全般</p> <p>◆A: 修正了解</p> <p>第3 最終製品の品質管理</p> <p>1 総論</p> <p>(3) 細胞の純度試験</p> <p>◆A1: 考慮すべき要素の一つで本来全指針にあってもよかつたものと思う。</p> <p>◆A2: 行政としての「最終対応」を了解する。</p>

しているので、(3)細胞の純度試験に特段記載の必要はないかと思う。また、純度試験以外でも考慮すべき要素である。既存の指針へも波及するので、記載しない案として公表する。何かあればQ/Aで対応する。

4 最終製品の品質管理法

(8) ウイルス試験

◆Q1：下記の記述について見え消しのように修文を提案したい。下線部分は原文に追記した箇所である。その理由は、ドナーの感染が否定できれば最終製品（または中間製品）のウイルス否定試験は実施する必要がないと解釈される可能性があり、患者の段階でウイルスの存在を完全に否定することは困難であるからである。既に発出されている自己指針に基づいた記載としたい。

「なお、ヒト体性幹細胞やヒトiPS（様）細胞における自己細胞由来の場合で、HBV、HCV、

3 最終製品の品質管理法

(8) ウイルス試験

◆A1：訂正文だと自己由来製品の場合ウイルス試験が毎回必須となり、きわめて厳しい規定になる。自己由来製品は、量的にも、適用への時間的にも制約があり、一般には技術的にも困難である。患者の段階で完全否定はもちろん困難であるが、その意味では製品レベルでの完全否定も困難である。問題のウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、徹底して患者レベルで当該ウイルスの存在の有無について検査しておく以外、方策はないと考えられる。もともと患者の段階で否定し得

HIV、HTLVにつき、患者の段階で否定し得ず、かつこれらのウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、体性幹細胞又はiPS細胞加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。セルバンタや中間製品においてウイルス否定試験が実施されている場合はこの限りではない。」

[最終対応]

◆研究班の考え方（A1）をふまえて記載する。

◆Q2：同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES細胞各加工医薬品等に関する記述を整合性のあるものとする必要がある。

ずというのは、自己の場合、そのような徹底的なウイルス検査をした結果、陽性であることが判明した患者のことを指している。しかし当該患者の治療機会を奪うことは人道上問題がある。そこで、治療する機会は残すとしても、ウイルスが増えた状態で戻すのは問題なので、陽性を示す場合で、かつ増殖の可能性のある細胞の場合は、最終製品でウイルス試験を行う必要があるという趣旨である。患者の疾患がいかなるものであるかにもよるが、ウイルスを増殖させる可能性のある細胞の場合には、その点も含めてしっかりしたICを行う必要があることはいうまでもない。これらの点を必要に応じてQ/Aで述べることで、原文を活かせればと思料する。

◆A2：同種体性幹細胞、iPS（様）細胞、ES細胞各加工医薬品等に関する記述を以下のように統一することを提案する。