

<p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆研究班の考え方 (A2) をふまえて記載する。</p>	<p>「同種の場合、原材料ないし製造工程においてバンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV、HTLV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、同種体性幹細胞、iPS (様) 細胞、ES 細胞各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。」</p>
--	--

### C.3 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の修正コメント見え消し (パプコメ) 案ーヒト体性幹細胞、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ー

#### 最終製品の品質管理

##### 1 総論

ヒト体性幹細胞、ヒト iPS (様) 細胞、又はヒト 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) の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこ

と等が挙げられる。

ヒト iPS (様) 細胞やヒト ES 細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、~~確認申請~~ (治験開始 (First-in-Man) 前の評価) は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

##### 2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す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。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

(1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、~~確認申請~~（~~治験開始~~（~~First-in-Man~~）時）においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(2) 確認試験

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。

(3) 細胞の純度試験

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、臨床適応等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、~~確認申請時~~（~~治験開始~~（~~First-in-Man~~）時）においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

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。なお、~~確認申請~~（~~治験開始~~（~~First-in-Man~~）時）においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(5) 製造工程由来不純物試験

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（フィーダー細胞を含む）、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（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）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。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。

なお、~~確認申請~~（~~治験開始~~（~~First-in-Man~~）時）においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については、あらかじめ試験的検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する前に無菌性（一般細菌及び真菌否定）を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された

場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にすることになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

#### (7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

#### (8) ウイルス試験

製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

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、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、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・バンク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。また、同種の場合、原材料ないし製造工程においてバンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV、HTLV 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、同種体性幹細胞、iPS (様) 細胞、ES 細胞各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。また、製造製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかも知れない。しかし可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

#### (9) 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、確認申請 (治験開始 (First-in-Man) 時) においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (10) 力価試験

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。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、確認申請（治験開始（First-in-Man））時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

#### (11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、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。なお、確認申請（治験開始（First-in-Man））時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

## 2 ヒト体性幹細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト幹細胞加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、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製品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製造期間を超える場合や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、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化したヒト体性幹細胞加工医薬品等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。

### <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(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)
2. 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. Kuroda T, Yasuda S, Sato Y.

Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell - derived products Biol. Pharm. Bull. (in press)

2. 佐藤陽治, 村岡ひとみ 再生医療分野の関連規制: FDAの動向 「稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発」(編集:技術情報協会)pp330-335(2012), 技術情報協会, 東京
3. Nakaya M, Chikura S, Watari K, Mizuno N, Mochinaga K, Mangmool S, Koyanagi S, Ohdo S, Sato Y, Ide T, Nishida M, Kurose H. Induction of cardiac fibrosis by  $\beta$ -blocker in G protein-independent and GRK5/b-arrestin2-dependent signaling pathways. *J Biol Chem.* 2012 2012; 287:35669-77.
4. 安田智, 佐藤陽治 再生医療に対する規制・制度等について: 欧米の動向 「幹細胞技術の標準化—再生医療への期待」(編集:堀友繁) pp206-214 (2012), 一般財団法人バイオインダストリー協会, 東京
5. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション 実験医学増刊 2012;30(10):1702-1707.
6. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One.* 2012;7(5):e37342.
7. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較 「再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み」(編集:岩田博夫, 岸田晶夫, 松岡厚子, 株式会社シーエムシー出版, 東京) 2012, 20-27.

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

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部長  
佐藤陽治

国際社会への情報発信については、わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプトなどが最も理解しやすいような表現形式をとることとした。すなわち、日本語ですら解釈が分かれる事項や表記にかかわるパブコメ回答やQ/Aの対象となった箇所には、日本版を少し離れてもより正確な理解に繋がるような英語表記や解説を心がけた。正式文書はあくまで日本語での通知であることを前提とした上でかつ、英文版は正式通知の翻訳版では必ずしもなくとも、通知の概念、内容、趣旨を可能な限り正確に英語で伝えることを目的に、それ自体独立したものとして完成度を高めた。その結果、関連する国際学会としては、第11回日本再生医療学会国際規制WS（2012年6月）、第3回国際組織再生工学・再生医療会議（2012年9月）及び世界幹細胞サミット2012（2012年12月）、第11回国際幹細胞学会（2013年6月）、第1回国際生物製剤標準化連盟（IABS）・JST国際シンポジウム（2014年3月）において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。また5指針の発出を受けて、5指針に至る研究の経緯と視点や5指針全文の英文版を作成し、日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。

C. 研究目的

ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する研究の経緯と視点及び5つの指針の概念、内容、趣旨を国際社会に向けて可能な限り正確に英語で伝えることを目的とする。

D. 研究方法

わが国が行おうとしている施策や考え方について、日本語を読解できない国際社会に情報発信しようとしている趣旨をふまえて、日本語を逐語訳するのではなく、内容やその背景としているコンセプト

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するよう心がけたが、特に定義の部分については、英語的に同一である必要があり、統一した。

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

### C. 1. 3 ヒト (同種) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保についての研究の経緯と視点及びガイドライン英文版の定義及びドナー選択部分までの抜粋

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

Takao 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>, 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 Research)**

The details of the present study were described in a previous paper<sup>1)</sup>. The



present paper summarizes points that are closely related to those presented in the earlier paper.

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

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）の非臨床試験及び臨床試験についてー

研究分担者（財）先端医療振興財団再生医療研究開発部門兼再生医療開発支援部  
部門長補佐兼部長 松山 晃文

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非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。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）。その後さらに詳細な検討を重ね、その成果を公表した（再生医療10(3) (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非臨床安全性試験、効力又は性能を裏付ける試験、体内動態試験のあり方及び臨床試験に関連する必要な情報等について検討した。

## 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<sup>1)</sup>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）」<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>。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報までに報告してきた。

一方、「最終製品の品質管理や安定性評価のあり方」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、最終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と考えて第7報で一括して報告した<sup>9)</sup>。非臨床試験及び臨床試験についても製品レベルで考慮することであるので、本報で一括して報告する。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。

医薬品の研究開発段階で動物などを用いて実施される非臨床安全性試験の主な目的としては、一般に以下のようなものが挙げられている。

- ①当該医薬品をヒトに適用する際の用量および用法を設定するための安全性情報を可能なかぎり得ておくこと
- ②医薬品として期待される「目的の作用」以外の望ましくない作用（毒性）が発現するおそれのある臓器・組織を可能なかぎり特定し、かつその毒性の種類・程度・可逆性や発現機序を検討しておくこと
- ③臨床試験を含めた臨床使用時にモニタリングすべき具体的な安全性評価項目を見いだしておくこと
- ④承認・上市前にヒトでの知見を十分に得ることが事実上困難なケースが多い安全性（例えば、がん原性、生殖・発生毒性、遺伝毒性）に関する情報を得ておくこと

すなわち、新医薬品の研究開発の全段階を通じて、*in vitro*および*in vivo*での非臨床安全性試験の実施は、安全性薬理試験も含めて一般的に必要なものであるということである。これはタンパク質性医薬品においても例外ではないが、タンパク質性医薬品においては、目的タンパク質の構造の多様性や不均一性、作用発現の動物種特異性、抗原性・免疫原性、予期しない部位での作用発現の可能性などの物性面や作用面での特徴・特殊性から、従来の医薬品（特に化学合成医薬品）における非臨床安全性試験の種類・項目および試験方法をそのまま機械的に適用することは必ずしも妥当ではなく、従来とは異なる観点や方法で試験を実施すべき場合が多いとされている。そして全製品いずれにも画一的に適用可能な非臨床安全性試験のプロトコールなるものは存在せず、対象とする製品の特性や臨床上の適用法などを考慮しながら

製品ごとにケースバイケースで合理的かつ柔軟に対応することが重要であるとされている。

一方、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の場合、上記①～④いずれも、一部を除いて目的に沿って非臨床安全性試験を実施することは容易ではなく、また適用することの意義を明確に示すことも容易ではない。これは、製品である細胞・組織医薬品等の特性が化学薬品はもとより、タンパク質性医薬品とも著しく異なっているからである。

ヒト型タンパク質性医薬品の場合、最も重要な留意事項として「適切な動物種」を使用することが推奨されている。「適切な動物種」とは、標的組織に当該医薬品の受容体が存在し、目的とする薬理的活性を示す動物種のことである。そして適切でない動物種を用いた毒性試験については、誤った結論に導かれる可能性があるため勧められないとされている。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では、単一のタンパク質に適用されるような「標的組織に受容体が存在し、目的とする薬理的活性を示す動物種」という基準で「適切な動物種」を選ぶことは、その特性上、必ずしも容易ではない。また皮膚、角膜、軟骨等、細胞・組織として機能不全のみならず物理的不全や欠損を補充するための治療では、その目的とするところをふまえて、薬理的反応性などとは別の基準で選ぶことが必要な場合もある。

ある細胞・組織医薬品等の効能・効果のメカニズムが生理活性タンパク質の産生にあった場合で、製品から産生されるさまざまな生理活性タンパク質群のうち、どのような活性タンパク質群が治療効果と結びつき、逆に安全性上問題となるのか、あらかじめある程度明らかになっていけば、「適切な動物種」を選択することができるかも知れない。また、産生する生理活性タンパク質の種類やその量は置かれた細胞環境における他の細胞等とのクロストーク等によっても変わる

ことが予測されるが、これに対する知見の多寡は「適切な動物種」の選定の妥当性に影響する。分泌生理活性タンパク質とは別の機能が移植された製品の効能・効果のもとであるような場合には、当然その機能発揮を評価できる試験動物が「適切な動物」といえる。結局、対象としている「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性についていかに多くのことを知り、正しく把握しているか、使用目的に応じた試験・評価計画の適切性が肝要である。遺伝子導入をして、その発現産物に効能・効果を期待するような場合は、よりわかりやすく「適切な動物を」選ぶことができる。しかし、一般には「適切な動物」を選択することが困難な場合が多いと考えられる。

特定できない多数の生理活性物質を産生している可能性がある「ヒト幹細胞加工医薬品等」のような場合、安全性薬理試験のようなものが包括的試験として意味あるかも知れない。例えば循環器系、呼吸器系、腎臓系、中枢神経系などの主要な生理的機能を営む系に及ぼす影響を明らかにできる可能性が考えられるからである。またこれは、薬理試験あるいは動物モデルを用いての薬効薬理試験の一部ともなるかも知れない。さらに、こうした試験は、特定の臓器における安全性上の問題発現に関する知見をもたらす可能性がある。これは、ひいてはヒトでの臨床使用・適応に関して十分に考慮すべき情報となるかも知れない。

タンパク質性医薬品の場合のもう一つの動物選択基準に免疫応答に関する留意がある。当該医薬品の薬理作用や毒性作用が免疫応答によって中和されるような場合、試験そのものが意味をなさなくなるからである。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」では実験動物に免疫応答を引き起こす可能性がきわめて高いが、それがどのような影響を及ぼすか、単一タンパク質の場合とは異なり、関係する抗原及び抗体を特定することが困難を極めることから、アレルギー等観察できる現象を除いて、個々

の抗体等を解析し、その位置づけを評価することはほとんどできない。対策としては免疫不全動物を使用することが多い。これはある種の「適切な動物」と言えるかも知れない。なお、「ヒト幹細胞加工医薬品等」のヒトでの抗原性に対する評価を実験動物で試験しようとするのは常識的に考えて意味に乏しいと思われる。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」の適用法としてタンパク質性医薬品等と異なるところは、ほとんどの場合、局所に移植されることである。皮膚、心筋、角膜など特定の部位に、例えば細胞シートとして移植される状態を考えると、局所での機能や有害作用は試験や評価の対象となるにしても、局所を大きく離れた部位、特に全身的に安全性上の問題を引き起こすことはほとんど考えられない。

「ヒト幹細胞加工医薬品等」は総体としてきわめて複雑な構造物で多様な特性を有する点やヒトへの適用法でタンパク質性医薬品とは著しく異なる。またタンパク質性医薬品は、その登場以来蓄積されてきた多くの経験が精査・評価され、非臨床安全性試験のあり方がICHガイドラインとして作成されているが、ヒト幹細胞加工医薬品等についての蓄積や体系的な考え方の整備・構築は充分なされていない。今後、さまざまな知見や経験を積み重ねて行くことでより適切な非臨床試験に関する基本的考え方やあり方を構築していく他ないであろうと考えられる。試行錯誤を重ねながら、臨床使用という出口にでたものから振り返って、個別事例における非臨床試験のあり方を検証することで、試験の種類や試験内容の妥当性を論ずることができる日が遠からず来ることを期待したい。

今回、通知案として提示する下記の内容は、いわば途半ばにおける検討、考慮事項を記述したものである。要求事項として示したものではない。文中に登場する、「技術的に可能であれば、科学的に合理性のある範囲で」、「試験の採用、実

施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である」、「これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の由来、製品の特性及び臨床適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察する」、「必要に応じて」、「検討、考察すること」、「実施を考慮すること」などの表記は、ケースバイケースで、試験の実施が科学的に合理性のある意義あるもので必要なことであるかをまず考慮し、また技術的に可能で結果を評価できるものであるかを問いながらの対応が肝要であることを示している。

繰り返し述べてきたように、本指針を解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること

(Proof of Concept: POC)、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。試験動物を用いた非臨床安全性試験等は、上記の目標に向かうための欠かせぬ要素であるが、「ヒト幹細胞加工医薬品等」の特性や適用法、対象疾患の特殊性と、試験動物で得られる情報の意