

義、限界を考慮して過度な不合理が生じないような適切なアプローチが望まれる。

-----  
**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）の非臨床試験及び臨床試験について-

**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><b>全般</b></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のので、</p> <p>「First-in-Man」は削除する。</p> <p>◆Q: 字句の整備</p> <p><b>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試</b></p>	<p><b>全般</b></p> <p>◆A: 修正了解</p> <p><b>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性</b></p>

試験	試験
<p><b>6</b></p> <p>◆Q: 造腫瘍性試験のあり方に関する記述として(1)「良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、<u>生着部位</u>及び試験系の妥当性等を総合的に勘案して考察すること。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。」とあるが、(2)「最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、<u>生着部位</u>、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。」と記述するのがより適切ではないか。なお、細胞組織製品の腫瘍化リスクについては生着部位も重要な要素の一つなので、「生着部位」を総合的勘案の主な要素として例示する。</p>	<p><b>6</b></p> <p>◆A1: 造腫瘍性の可能性については、さまざまな要因を考察して、しかるべき検討を行う必要があるが、原材料としての細胞もその重要な要因の1つである。一般に、従来より多くのヒト投与例がありながら発生事例報告が皆無ともいえる体性幹細胞と、それ自体腫瘍形成を特性とし、最終製品中の残存も懸念される製品とでは、自ずと安全性確保のための検討の必要度は異なると考えられる。ちなみに、造腫瘍性の可能性について「動物モデル等を用いた検討」を行い「評価」するケースに関する記載が、(2)であり、「総合的に勘案し、必要に応じて動物モデル等を用いた検討を行う」のが(1)である。体性幹細胞由来製品には(1)が適切で(2)を要求するのは、厳しすぎると考えられる。</p>

<p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆：体性幹細胞由来製品指針案では上記(1)の記載を、iPS細胞やES細胞由来製品指針案では上記(2)の記載をする。</p> <p>Q2：(注)の記述中「最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を的確に評価することである。」について、製品の造腫瘍性を「的確に評価する」ことは困難であると考えるので、「可能な限り」を追記してはどうか。</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験 7</p> <p>◆Q1：「製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最終製品中で機能している場合や残存している場合には、」の記述中、見え消し部分を削除することを提案したい。</p> <p><b>[最終対応]</b></p> <p>◆：下線の前提条件を加え、以下の</p>	<p>◆A2：了解する。</p> <p>第1 ヒト幹細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験 7</p> <p>◆A1：訂正文だと最終製品中で機能も残存もしていない遺伝子についても遺伝子治療用医薬品指針に準じる試験を課し、きわめて厳しい規定になってしまう。同時にその意味するところは、製造工程中で用いた導入遺伝子が機能も残存もしていない幹細胞加工製品であ</p>	<p>様に修文した。 「最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、」</p> <p>◆Q2：挿入変異等のリスクがある場合には、長期フォローアップ等の対策の必要性があると考え、末尾に以下の記載を追記することを提案したい。</p> <p>「染色体への挿入の可能性のあるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。」</p> <p>第3 ヒト幹細胞加工医薬品等の体内動態 2</p> <p>◆Q：下記の見え消し部分の例示は詳しすぎるので、Q/Aにしてはどうか。 「例えば、ある幹細胞加工医薬品等を肝疾患治療剤として肝臓への生着</p>	<p>っても遺伝子治療薬とみなされることであり、確認申請が必要だということになる。「最終製品中で機能している場合や残存し」は削除せず、原文に残すことを提案する。</p> <p>◆A2：了解する。</p> <p>◆A：了解する</p>
---	--	---	--

を期待する場合、~~肝臓へ効率よく到達させかつその他の臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定されるが、経末梢静脈投与により当該細胞が肝臓に集積し、他臓器に生着しないことが証明できれば良い。~~

#### 第4 臨床試験

◆Q: まえがきの末尾の記述について下線部分を追加するなど以下の様に修正してはどうか。

「自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということ導入することが望まれる。」

#### [最終対応]

◆研究班コメントのおり修正する。

◆A: 原文は、申請者と審査官が患者目線でみることを言っており、行為者は申請者と審査官である。しかし「すなわち」で始まる文章は、このままだと治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うということ、行為者は患者になる。指針としてどうか? 「すなわち」という文言で結ばれる文章同士ではないと思えるが、「患者が行うという視点をいれて評価することが望まれる」と修正すれば、結びつく文章になると考えられる。「患者が行うという視点をいれて評価すること導入することが望まれ

る。」とする。

上記の様な行政担当部署と研究班との検討の結果、パブコメ案が最終的に作成された。以下に検討箇所を明示した案を提示する。

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 (パブコメ) 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) の非臨床試験及び臨床試験についてー

#### 第1 ヒト細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro* での試験を実施すること。なお、非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。また、特に iPS (様) 細胞、又は ES 細胞由来の最終製品においては、未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められる。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策であるかも知れない。

ヒト由来の試験用検体は貴重であり、また、ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動

物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある場合があるかも知れない。その際は、対象疾患ごとに適切なモデル中、動物を用いた試験の実施を考慮する（注：例えば神経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある）。ただし、ヒト体性幹細胞、ヒト iPS（様）細胞、ヒト ES 細胞加工医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等／同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、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。ヒト以外の動物種から得た幹細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。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、製品の由来が自己細胞か同種細胞か、体性幹細胞、iPS（様）細胞由来、あるいは ES 細胞由来かなどの点や、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、考察すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことを明らかにすること。ヒト iPS（様）細胞又は ES 細胞に由来する製品の場合には、目的細胞以外の細胞が異常増殖していないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する

各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。

- 3 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 製品の種類に応じて、患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が、異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。
- 5 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 6 最終製品の細胞または中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、生着部位、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性については、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、生着部位及び試験系の妥当性等を総合的に勘案して考察すること。必要に応じて適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。体性幹細胞加工製品の場合には必要に応じて、iPS（様）細胞や ES 細胞加工製品の場合には原則として適切な動物モデル等を利用した検討を行うこと。また、腫瘍形成またはがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること（注：造腫瘍性試験において最も重要なのは、最終製品が患者

に適用された場合の製品の造腫瘍性を可能な限りの確に的確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること。)

7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存し、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。特に、ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。染色体への挿入の可能性があるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要

性を考慮すること。

8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ臨床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

## 第2 ヒト幹細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒト幹体性幹細胞、ヒトiPS(様)細胞、又はヒトES細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 ~~確認申請~~(~~治験開始~~(~~First-in-Man~~))段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とさ

れない。

### 第 3 ヒト幹細胞加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。

(注：体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR 法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある)。

- 2 ヒト幹細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること。(注：投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される。しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、あるヒト幹細胞加工医薬品等を例えば、ある幹細胞加工医薬品等を肝疾患治療剤として肝臓への生着を期待する場合、肝臓へ効率よく到達させかつその他の臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定されるが、経末梢静脈投与により当該細胞が肝臓に集積し、他臓器に生着しないことが証明できれば良い。しかしまた、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益(生体機能への悪影響)が生じない場合は用法として肯定でき

るかも知れない。異所性分化による不利益とは、例えば間葉系幹細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合は想定され、それが不整脈を惹起したような場合である。)

- 3 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

### 第 4 臨床試験

ヒト幹細胞加工医薬品等の治験を開始する(First-in-Man)に当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認申請等の段階における安全性については、臨床上的有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト幹細胞加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る未知のリスクと、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者に対する不作為のリスクとのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価すること導入することが望まれる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき被験者患者のの考え方
- 3 ヒト幹細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容(注：投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定

される場合、当該薬剤の作用を in vitro あるいは in vivo で検証すること。

- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定される製品並びに及び患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

#### <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)

**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) Matsuyama A. [Regulatory aspect of regenerative medicine/cell therapy: focused on non-clinical studies]. Rinsho Ketsueki. 2012 Oct;53(10):1801-7. Japanese.
- 2) 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.

- 3) Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. BMC Cell Biol. 2012 Aug 7;13:21

**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)

「再生医療等製品の品質管理と規制への対応」にかかる研究

研究分担者 松山晃文

(公財)先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室 室長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

packageであるCTDを参考に議論を進めることとした。

C. 研究結果

C.1.1 研究開発時における品質と有効性・安全性の関係

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

有効性と安全性は臨床試験でしか評価ができないが（安全性の一部は非臨床試験で評価する）、品質は臨床試験前に評価が可能であるからこそ、品質の確保は重要である。試験物、あるいは製品の品質管理を行わなくてはならないのは、研究開発段階での品質の役割としての被験者保護（患者保護）の観点（倫理的妥当性）からの品質確保のためであり、承認申請・製造販売に向けた品質の知識・データの取得の観点から、臨床試験の質を高め、結果を正当に評価するためでもある。

### C.1.2 臨床試験段階から製造販売までの品質保証

再生医療製品の研究開発にあたって、臨床試験（治験）段階から製造販売までの品質保証の方策について述べる。試験物製造と非臨床試験をそれぞれの段階

（相）に応じて品質管理・品質保証を行い、大学等研究機関あるいはベンチャー企業にあっては、企業主導の治験ができる状態にすることが目標となる。品質・有効性・安全性のデータをいかに信頼性のあるものに積み上げていくか、開発の時系列に沿って示した（図1）。

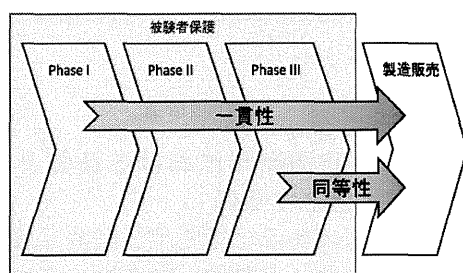


図1 一貫性と同等性

当然のこととして、開発段階では製品の品質管理も試験・研究状態にある。品質に関しては、開発期間中を通して品質の一貫性が求められる。ここで言う「一貫性」とは、「違いがあっても良いが、どこが違うのかわかっている状態」ととらえればよい。開発後期である第Ⅲ相あるいは検証型治験においては市販品との

「同等性」が要求される。「同等性」とは、「科学的に有意差が認められず、同等と判断しうる状態」ととらえればよい。承認審査では複数の臨床試験間での結果の再現性は重視される。特に低分子化合物医薬品にあっては、承認のためには2つ以上の無作為化比較試験で有効性が検証されることが望ましいとされ試験間で結果が安定して再現性があることが必要とされている。なかには、医師主導型治験1つで承認を受けているような申請もあるが、既に海外等の臨床試験で有効性が検証されている場合や、適応拡大である場合のみである。

### C.1.3 医薬品品質の規制に関する考え方の変化

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

この流れに沿って我が国でも薬事法が改正され（2005年施行）、品質保証の方向性が示されている。改正前は、適切な規格の設定に基づく品質管理に重点が置かれていたが、改正後には、開発段階から製造段階までを見通した品質保証体制の確立し、「製品ライフサイクル」に応じた継続的改善と柔軟な品質保証をおこなうこととなった。治験薬 GMP（2008年改正）の基本的考え方としては、GCP 省令にて「(略) 本基準が医薬品開

発の重要な期間に対して適応されることから、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として活用することが望ましい」とされ、状況やリスクを考慮し、適切だと判断される要件を柔軟に運用することとなった。

### C.1.4 CTD(Common Technical Document)

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

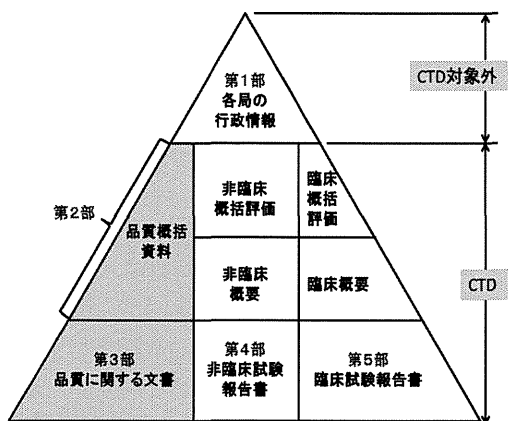


図2 CTD package

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

申請から承認までに品質が評価されるのは2か所、承認審査とGMP調査である。承認審査ではチーム審査と信頼性調査が行われ、GMP調査では製造書への立ち入り調査が行われる。承認審査では、承認申請書に記載された「第2部品質に関する概括資料」を対象として審査され、CTD第3部は参照に使われる。GMP審査では、製造所の実地調査と

もに製品標準書や作業手順書等が調査されることとなっている。承認申請書には、

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

成分・分量・本質で別紙規格  
とした有効成分・賦形剤など  
の規格を記載

成分ごとに「名称」「製造方  
法」「貯蔵方法及び有効期間」  
「規格及び試験方法」を記載

製造方法

用法及び用量

効能又は効果

貯蔵方法及び有効期間

規格及び試験方法

製造所

備考

別紙 (図表・数式など)

が記載される。

## C.2 再生医療製品における品質の確保

### C.2.1 品質の確保のために

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

研究開発時の品質確保にはGMPの手法がとられる。これは、通知、指針等に書かれている品質確保の方法はGMPの手法に基づいているからである。治験薬

であれば、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準」や平成 24 年のいわゆる 5 指針が挙げられ、その中でも第 2 章第 3 「最終製品の品質管理」の 2 「最終製品の品質管理法」に最終製品の品質に関する記載がある。

### C.2.2 最終製品の品質管理項目

最終製品について、細胞数並びに生存率・確認試験・純度試験・細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験・製造工程由来不純物試験・無菌試験・マイコプラズマ否定試験・エンドトキシン試験・効能試験・力価試験・力学的適合性試験といった一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすることとなっている。

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

確認試験とは、目的とする細胞・組織の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認することである。「目的とする」細胞・組織であると強調されている通り、確認試験で不純物としての夾雑細胞については言及されていない。この点が、次項での純度試験との違いである。ただし、目的である細胞として単に間葉系幹細胞としての規格設定では十分とは言えない。なんとなれば、品質項目は、安全性と有効性を担保するために確認する項目であるからである。間葉系幹細胞であれば、紡錘状 (spindle shape) の

付着細胞であり、免疫学的には CD44/CD90/CD105等が陽性で、CD45等が陰性として定義されよう。また、MHC class IIの発現を認めないという品質指標も想定される。当該間葉系幹細胞が効能として肝線維化の抑制あるいは改善が期待されるのであれば、MMPのようなコラーゲン分解酵素の分泌も品質評価項目としてあげられる。確認試験には、細胞そのものを同定するための指標 (CD44陽性等) と、が安全性の観点から期待される指標 (MHC class II陰性等)、有効性を期待させる指標 (MMP発現) が検討されるべきである。

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

細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験は、確認試験での目的生理活性物質評価と相対するものである。もし、細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定することとなっている。「明らかに想定される」という通知上の記載に行間を読んでいただきたい

い。細胞特性によってはこれら試験が求められることとなるが、非臨床試験で毒性が発揮されなければ検討する必要はないのではないかと考えている。

製造工程由来不純物試験については、通知に記載の通り、原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定することとなっている。また、試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性について明らかにすることが求められている。「品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等」については評価されることとなっている。この記載の通り、品質及び安全性の面からみて望ましくないと考えられない物質等については、出荷時の品質規格として設定する必要はない。医薬品等を細胞製造工程で使用し、その残存が想定される場合であっても、使用した資材のすべてが最終製品に残存していると仮定しても（全く洗浄除去されていないと仮定しても）、1回臨床投与量よりも少ない場合には、議論したうで品質規格として設定しないという考えもあろう。たとえば、製造工程でROCK阻害剤を使用したと仮定、それが医薬品である場合などである。

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

効能試験・力価試験・力学的適合性試験については、細胞製剤の特性を考慮し

たうでいずれかを選択すればよいとされている。たとえば、胚性幹細胞から肝細胞を再生して投与し、低アルブミン血症の改善を期待する場合、アルブミンを産生分泌する程度を品質管理項目とすればよい。細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該ヒト体性幹細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合（例えばインスリン分泌細胞等）には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定することが力価試験として品質管理項目となろう。再生軟骨細胞組織のように力学的強度をその製品特性として期待される場合には、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定することとなる。加重部位への投与が期待される製品にあつては、より厳格な品質管理が求められる。

### C.2.3 品質の作り込みとしての GMP

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

GMP の 3 原則は、

1. 間違い防止・・・人為的な誤りを最小限にする
  2. 汚染防止・・・汚染・品質低下を防止する
  3. 品質保証システム・・・高い品質を保証するシステムを設計する
- であり、実行して記録に残すことが重要である。

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

ついで、GMP ではルールを決めることが肝心である。膨大な文書量であるた

め、Great Mountains of Paper と揶揄される所以である。ルールを決めることとは、それを基準書、標準書、手順書などといった文書体系に落とし込む作業であり、ルールを決め（文書化）、ルール通りに実行し（記録化）、チェックし（評価・検討）、改善する（ルール見直し）というサイクルで品質として作りこんでいく作業に他ならない。

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

文書体系の構築をされたい。

#### C.2.4 再生医療製品における GMP

品質管理の手段として、承認申請で審査される品質と、GMP にて評価される品質がある。後者については、平成 24 年のいわゆる 5 指針の第 2 章「製造方法」の第 1 および第 2 に記載があると考えられると理解しやすい。原材料及び製造関連物質については、原材料となるヒト細胞・組織と、目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とに分けられる。前者が受け入れから出荷まで一貫して存在するものであって、後者がそこに振りかけられ洗浄されるというイメージが理解しやすい。GMP 上は、原材料等の受け入れ管理に該当するものである。

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

自己由来細胞製剤でない場合には、ドナーに関する記録については、原材料となる細胞・組織について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、整備、保管されていることが求められている。感染症の伝播のリスクの低減が求められるので、いわゆる GTP 通知である平成 12 年医薬発第 1314 号別添 1 を参

照とすべきであり、加えて、通知には記載はないが平成15年厚生労働省告示第210号（生物由来原料基準）への適合性についても念頭に入れる必要がある。

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

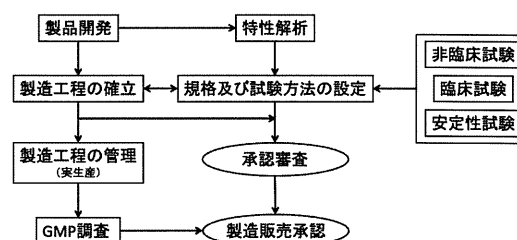
目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質とは、培地であったりサイトカインであったり、場合によってはフィーダー細胞もこれに該当する。目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要であると記載されている。受け入れ規格の設定と受け入れ試験が製造の場では行われることとなる。生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守することとなっている。同告示は薬事法42条に基づく告示であるため、生物製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

製造工程の項には、受け入れ検査、細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等、最終製品の構成要素となる細胞の作成、細胞株の樹立と使用、細胞のバンク化、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策の各章

項目がある。これらは、GMPとして管理される品質に深く関係し、すべてSOPに記載され管理されるべき項目である。各小項目については通知の記載を涉猟されたい。

## D. 考察

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



## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuyama A. Translational research in regenerative medicine: A translational gap. *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2013;15:163-172.
2. 松山晃文 再生医療とレギュラトリーサイエンス -早期実現にむけて合

- 理的な理解を-」ヒューマンサイエンス 2013: (7).28-31
3. 松山晃文 再生医療の規制と今後の動向 リーガルマインド 2013:337.36-102
  4. 松山晃文 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 再生医療 2013:12(2).133-134.
  5. 松山晃文：「再生医療とレギュラトリーサイエンス -早期実現にむけて合理的な理解を-」ヒューマンサイエンス 2013: (7).28-31.
  6. 松山晃文：「再生医療の規制と今後の動向」リーガルマインド 2013:337.36-102.
2. 学会発表
1. 再生医療が拓く明日へー研究者の想いと産業界への願いー・松山晃文・東西合同薬事法規（研究）委員会・6月21日
  2. 高度医療とトランスレーショナルリサーチの実際・松山晃文・東大CRC講習会・6月27日
  3. 再生医療についての行政の取り組み・松山晃文・最高裁 再生医療研究会・7月3日
  4. iPS細胞を用いた再生医療の現状と展望・松山晃文・DDS学会・7月4日
  14. 再生医療の動向・松山晃文・東京都薬事監視員協議会・1月29日
  15. アカデミアによる開発戦略「再生医療法制定下の医療技術開発」・松山晃文・国立大学附属病院臨床研究推進会議 第2回総会シンポジウム・2月7日
  16. “Proposal of the preclinical safety study-package for the cell therapy products”・松山晃文・IABS-JST Joint symposium・3月7日
- 日
5. 再生医療研究と試薬・松山晃文・日本試薬協会講演会・7月9日
  6. 再生医療の動向・松山晃文・再生医療と法研究会・8月1日
  7. iPS細胞で日本は21世紀の世界を切り拓く・松山晃文・経営道場・8月31日
  8. 再生医療の動向・松山晃文・厚労省全国薬務主管課長会議・9月20日
  9. 再生細胞治療と培地・松山晃文・FIRM講演会・9月26日
  10. ”Development of Regenerative Medicinal Products—From Bench—”・松山晃文・DIA 日本年会・11月7日
  11. 臨床薬理に期待すること—再生医療一介の研究者として—・松山晃文・第34回臨床薬理学会学術総会・12月6日
  12. 再生医療の倫理と規制（2）・松山晃文・東京大学生命倫理講習会・12月12日
  13. 臨床研究編臨床応用のためのiPS/ES/体性幹細胞の培養について・松山晃文・第10回医薬品RSフォーラム・12月14日
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案取得  
該当なし
  3. その他  
該当なし



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

ヒト多能性幹細胞の臨床応用に向けた研究・開発の動向と留意点

神戸大学大学院医学研究科 内科系講座 iPS 細胞応用医学分野  
青井貴之

【要旨】

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

研究の背景

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

具体的方策の一つとして、指針等の文中にこの考え方を明示しておくことによって、実際の製品開発案件ごとの運用を行う際にこの考え方を反映させることができる。例えば、2012年9月7日に発出された「ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」および「ヒト(自己/同種)iPS(様)細胞加工医薬品等

の品質及び安全性の確保に関する指針」においては、「個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応すること」との記載が「はじめに」として指針の冒頭部分に掲げられている。

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

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

ヒト多能性幹細胞に関する研究・開発の動向について文献等から調査を行い、規制科学的見地から考察を加え、ヒト多能性幹細胞由来製品の品質および安全性確保の観点から、その原材料としての留意点等とともに整理する。

## C. 研究結果

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

この理由の一つとして、以下のことが考えられる。ES細胞やiPS細胞の重要な特性として、分化多能性と自己複製能がある。従って、ある細胞株を増幅し、これを様々な用途に用いることができるし、実際、そのような使い方を想定して、具体的用途は未定のままに細胞株を樹立、保管、分配する計画が進められている。UK stem cell bankによるものや、京都大学iPS細胞研究所によるものなどである<sup>1)3)</sup>。一方、規制における「品質」の語は、「意図した用途への適切さのこと。あるいは、製品等において、性質の組み合わせが要求事項を満

たす程度のこと」と定義される。すなわち、「品質」とは用途や製品が具体的に決まっ  
ていて初めて論じることができるという  
立場である。このことから、用途あるいは  
それを原材料とする製品が未確定なまま  
であるES細胞やiPS細胞に関して、「品  
質」の語をあてて論じることが、規制にお  
ける「品質」の定義に沿うならば矛盾が生  
じざるを得ないことになる。勿論、提供者  
への説明・同意取得が適切になされている  
ことや、培養関連試薬等のうち生物由来で  
あるもののトレーサビリティが確保され  
ていること、微生物による汚染がないこ  
との確認がなされていることなど、細胞加  
工製品の原材料とするという用途に対し  
て一般性をもつ、「品質」に関連する事項  
も存在する。しかし、これらは多能性幹細  
胞の品質特性の内の一部であって全部で  
はないことに留意すべきである。

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

有する特性を明らかにする、という作業を行うことが現時点では妥当である。言いかえれば、目的とする細胞へと分化させてみて、好ましい分化細胞を生みだした多能性幹細胞株がその目的における「良いES/iPS細胞」である、ということであり、これが多能性幹細胞の品質に関する研究の適切な方法である。

上段で述べた方法論をとった研究成果が京都大学 iPS 細胞研究所山中伸弥教授のチームから最近報告された<sup>6)</sup>。研究チームでは、ヒト ES 細胞 10 株とヒト iPS 細胞 40 株を用いて SFEBq 法による神経細胞分化を行った。各株について 3 回以上再現実験が行われている。その結果、多くの細胞株では分化誘導後には未分化マーカーである OCT3/4 を発現する細胞はみられないのに対し、一部の細胞株では分化抵抗性を有し、分化誘導後であるにも関わらず OCT3/4 を発現する未分化細胞が残存し、動物への移植により腫瘍を形成することが分かった。そこで、前者を“good clone”、後者を“defective clone”と名付け、両者の遺伝子発現や DNA メチル化状態についてゲノムワイドな比較を行った。その結果、発現アレイにおける 3 万個超の有効プローブの内、19 プローブが good clone 群と defective clone 群の間で発現量に有意な差がみられた。これら 19 のプローブは 13 の遺伝子上に設定されたものであった。これらの遺伝子群は神経分化抵抗性のマーカーとして、今後の臨床開発を進める際にはその発現量を確認することにより使用する株を選抜するために有用なものとなる。

この論文は、適切なデザインの元に行われた膨大な実験結果を詳細に解析し、臨床応用において有用な結論を導いたものであり、近年の当該分野の論文の中で最も重要なものの一つであり極めて意義深いものである。その記述は慎重なものであり、誤解を導くものではなく。但し、この論文を読み研究成果を活用する側の問題として、以下の点に充分留意すべきである。第一に、この論文で見出された遺伝子群はあくまで神経分化抵抗性を有する株のマ

ーカーとなり得るものであって、他の細胞種への分化特性におけるマーカーになるかどうかは現時点では明らかにされていない。第二に、これらの遺伝子群は SFEBq 法を用いての神経分化における分化抵抗性と相関するマーカーであって、他の方法による神経分化でも同様の有用性をもつか否かは明らかにされていない。目的細胞が同じであっても分化誘導条件が異なれば目的細胞への分化の達成度の株毎の成績は逆転することもあることは既に知られていることである<sup>5),7)</sup>。第三に、これらの遺伝子群は株選抜のためのマーカーであって、仮にある株の継代培養の過程でこれらマーカー遺伝子の発現が変動した場合にこれが神経分化抵抗性の獲得と相関するか否かは明らかにされていない。

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

しかし、前提として科学的合理性をもった正しい認識を有しておくことが重要であることをここでは強調したい。限定的な意義をもった指標があたかも一般性を有する指標であるかのように誤解されることは、臨床開発の推進に不合理な遅れを生じせしめるものであると考えられるからである。例えば、架空のシナリオであるが、「臨床用として分配されている iPS 細

胞を原材料として、ある研究機関（仮に研究機関 A とする）が十分な前臨床研究を行い品質管理の指標も明らかにした上で品質・安全性の確保を行い臨床試験目前という段階まで来ていたとする。この段階で、別の研究機関（研究機関 B とする）が別の目的細胞への分化誘導実験の結果から、その際の分化抵抗性株の判別法を見出して「危険な iPS 細胞の判別法」として発表したとする。そして、その判別法に従えば、研究機関 A が用いている iPS 細胞株は「危険な iPS 細胞」に分類されることが指摘された場合に、研究開発者や規制担当者が正しい理解に立たずにこの事実を解釈し、臨床試験の開始が遅れる」ということがもしあるならば、それは決して慎重というべきものではなく、科学的合理性を著しく欠いたものであり、当該治療によって得られる利益の可能性を患者から奪うことにもつながるものであることに留意しなければならない。万一、我が国でこのような誤りが行われるならば、多能性幹細胞由来製品の開発競争の競合相手が他者の開発の進展を極めて容易に妨害できることにもつながる。上述の論文について、一般向けのメディアの見出しでは「質の悪い iPS 細胞の判別法」や「安全な iPS 細胞の選抜」という表現が散見され、誤解を与える可能性も必ずしも否定し得ないものであった。再生医療という一般の関心が高い新規分野であるだけに、メディアの影響は大きい。まずはヒト多能性幹細胞加工製品の研究・開発に関係するすべての専門家が、基礎研究者や開発研究者、規制側の担当者の別なく正しい理解を共有し、さらには、非専門家や社会の理解を形成してゆくことが重要であろう。

#### D. 結論

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

#### E. 参考文献

- 1 Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*. 2011;8(5):409-12.
- 2 Turner M et al. Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library., *Cell Stem Cell*. (2013);13(4):382-4.
- 3 Stacey G. Banking stem cells for research and clinical applications. *Prog. Brain Res*. (2012) 200:41-58.
- 4 Osafune K et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nature Biotechnol*. (2008);26(3):313-5. .
- 5 Kajiwara M et al. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2012) ;109(31):12538-43
- 6 Koyanagi-Aoi M et al. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2013) ;110(51):20569-74.
- 7 Sa S et al. Stage-specific cardiomyocyte differentiation method for H7 and H9 human embryonic stem cells., *Stem Cell Rev*. (2012);8(4):1120-8.