

究機関であっても、欧米のように最初から治験として開発するということが考えられる。我が国では10年ほど前まで、治験を企画・実施する主体は企業のみということになっていたが、平成14年7月公布の改正薬事法により、医師・歯科医師も自ら主体となって治験を企画・実施することが可能となった(医師主導治験)。このような医師主導治験の積極的な実施は、再生医療等の実用化においても効果的な方策になると考えられるが、現状では、まだ欧米のようにすべての臨床研究を医師主導治験に置換する環境には至っていない。

このような状況下で、再生医療等の臨床研究を保険診療へ効率的に結びつけていくためには、臨床研究におけるデータと製品の質を、重要なポイントだけでもできる限り治験グレードに揃えることが必要である。そのためには、臨床研究か治験かを問わず、すべての再生医療等製品/特定細胞加工物に最低限必要な共通の要件や基準・評価技術を定め、これに各製品の種類・特性、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ方策を適用するというアプローチが有効と考えられる。こうした最低限の要件などは「ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)」²⁾と呼ばれており、再生医療等においては「医療としての開発」から「製品としての開発」において、切れ目なく移行することを可能にするプラットホームとなる。再生医療等製品/特定細胞加工物のMCPについて、具体的な事項をすべての関係者が合意かつ共有し、開発早期段階から着実に進める体制を整備すること、また、状況に応じ柔軟に運用することが、再生医療等の真の実用化、すなわち、保険診療対象とするためのカギになると考えられる。

平成23年8月19日に政府閣議決定の『第4期科学技術基本計画』では、その3つの基本方針の1つ「ライフイノベーションの推進」の一環として、再生医療に関しては、iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞等の

体内および体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進することが挙げられている。また、同基本計画では、「ライフイノベーション推進のためのシステム改革」の方策として、「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる」ことが挙げられている。また、平成25年6月閣議決定の『日本再興戦略』においても、「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進する」とある。さらに、平成26年5月に成立した『健康・医療戦略推進法』の第13条2には「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」と明記され、レギュラトリーサイエンスの醸成に関して国が義務を負うことになった。こうした行政および立法の推進策のうえで、開発者をはじめとするすべてのステークホルダーの情熱により、レギュラトリーサイエンスの発展と、安全で有効な再生医療等の実用化が、近い将来に同時かつ相乗的に達成されることを期待している。

文献

- 1) 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG報告書 <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html> (平成26年5月25日アクセス)
- 2) 早川寛夫「ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について」厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第18回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会(平成24年5月9日) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000029kw0-att/2r9852000002a0tg.pdf> (平成26年5月25日アクセス)

薬事法改正と再生医療等安全性確保法を踏まえた 再生医療／細胞治療の開発

(Overview of the New Japanese Regulatory Framework for the
Development of Regenerative Medicine/Cellular Therapy)

中島 啓行 (公財) 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター 研究員

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 協力研究員

佐藤 陽治* 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長

*〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部

Tel & Fax : 03-3700-9373 E-mail : yoji@nihs.go.jp

1 はじめに

iPS細胞等による再生医療は、従来の方法では治療困難な疾病・損傷に対するブレイクスルーとして期待を集めている。我が国では成長戦略の一つに再生医療を掲げ、迅速かつ安全に再生医療を国民に届けられるよう平成25年には再生医療に関連した法律の整備が急速に進んだ。本稿では、再生医療の実現に向けた新しい法的枠組みとそれを踏まえた再生医療／細胞治療(再生医療等)の開発について概説する。

2 わが国の再生医療開発の制度的枠組み

わが国には、ヒトまたは動物の細胞に加工(培養・活性化・足場材料との複合化など)を施したものをを用いた再生医療等を実用化するための道筋として、「製品としての開発」と「医療としての開発」との二つのトラックがある。「製品としての開発トラック」では、薬事関連の法規制に基づき、治験を行った上で品質、有効性及び安全性を示し、厚生労働省の製造販売承認を受ける必要がある。

「医療としての開発」とは、医師・歯科医師がヒトまたは動物に由来する細胞加工物を調製し、これを自らの患者に投与するという形での臨床応用を指す。こうした臨床応用は、従来、『医師法』『医療法』等の医事関連法

規や『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』等の行政指針に従い、「臨床研究」およびその結果を踏まえた「先進医療」(保険診療との併用が認められる保険外診療)あるいは「保険外診療」として行われてきた。

「製品としての開発トラック」では、薬事関連法規に記され、かつ医薬品国際ガイドライン(ICHガイドライン)に沿った国内基準(例えば Good Laboratory Practice(GLP), Good Manufacturing Practice(GMP)/Quality Management System(QMS), Good Clinical Practice(GCP)など)に従う必要があるが、「医療としての開発トラック」にはその必要がない。すなわち、「製品としての開発トラック」は「医療としての開発トラック」と比べ、ハードルが高い。ただし、「医療」としての「臨床研究」は、研究費が尽きれば実施不可能になるという点で、持続可能性の面の問題があり、「先進医療」では実施可能な医療機関が限定されると同時に、製品の品質にばらつきが生じる恐れがある。また、「保険外診療」は高額となりやすく、いずれの場合も多くの国民にとって享受が困難なものになってしまう恐れがある。広く国民がアクセスできるようにするためには、治験を通じた薬事承認を得て保険診療として実施されることが好ましい。また、国内で開発された再生医療等を国際的に展開することを考えた場合も、国際的調和のとれた基準に従った薬事治験を通じて承認を得る方が好ましい。

3 再生医療関連法の成立

平成 25 年、我が国では再生医療に関する規制を大きく変化させる 3 つの法律、『再生医療推進法』、『医薬品医療機器等法』、および『再生医療等安全性確保法』が公布された（平成 26 年中に施行開始）。

『再生医療推進法』（正式名称『再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』）は、再生医療の実用化を促進するための基本理念や国の責務等を規定したもので、再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する責務を国が有する事が明記されている。

『医薬品医療機器等法』（『薬機法』とも呼ばれる。正式名称『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』）は、『薬事法』の改正に伴って法律名が変更されたものである。同法では、従来対象とされてきた医薬品、医療機器に次いで再生医療等製品が第 3 のカテゴリとして加えられた。再生医療等製品のうち、一定の要件を満たすものについては、条件及び期限付きで製造販売承認を得る事が出来るようになるなど、迅速な実用化に向けた特別な規制が適用される。また、『再生医療安全性確保法』（正式名称『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』）は、医師・歯科医師による、加工した細胞を用いた医療行為を規制するものである。同法により、医師・歯科医師は細胞の加工を企業へ外部委託する事が可能となる一方、そのリスク区分に応じて、再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出しなければならない。

3.1 『医薬品医療機器等法』

今般の薬事法改正に伴い、再生医療に関連した内容を含め、下記の 3 点について追加・修正が行われた。

- 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化
- 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
- 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

本稿では特に、再生医療等製品に係わる「再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築」について述べる。

(1) 「再生医療等製品」の定義

医薬品医療機器等法では、「再生医療等製品」は以下のように定義されている。

- 一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
 - イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

上記一と二は、それぞれ再生医療製品（細胞・組織加工製品）、遺伝子治療製品（遺伝子治療薬、遺伝子導入コンストラクト）と従来呼ばれてきた製品を指しており、これらを併せたものが再生医療等製品である。ちなみに、イとロはそれぞれ従来、組織工学製品、細胞治療薬と呼ばれてきた製品を指す。なお、人又は動物由来の細胞の投与を伴わない広義の再生医療を目的として使用される製品（細胞増殖分化因子、足場材料など）は、再生医療等製品の定義に含まれず、従来と同じ規制を受ける。

(2) 再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度

再生医療等製品は、バイオテクノロジー・幹細胞学といった新しい技術要素が含まれると同時に、生きた細胞を含むため、品質に化合物のような均質性を求められないという特徴がある。新しい技術要素が含まれるということは、開発者にも規制当局にも評価経験が乏しいことを意味する。品質の不均質性と乏しい評価経験ゆえに、有効性を確認するためのデータの収集・評価には通常の医薬品よりも多くの時間を要すると推定される。このような再生医療等製品の特性を踏まえた上で、安全性を確保しつつ、迅速な実用化・普及（『再生医療推進法』）が図られるよう、本法律では次の条件のもと期限付きで早期に承認できる仕組みを導入している。即ち、

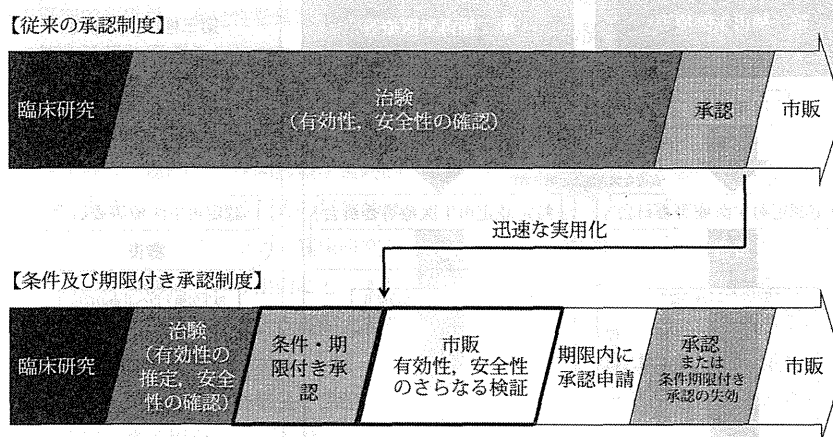


図1 再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度

- 再生医療等製品が均質でないこと
- 効能、効果又は性能を有するものと推定されるものであること
- 効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品としての使用価値がないと推定されるものでないこと

の3要件を全て満たす場合、厚生労働大臣は厚生労働省に設置されている薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保に必要な条件及び7年を超えない範囲内の期限を付して製造販売承認を与える事が可能となる(図1)。なお、通常の製造販売承認を得るには、市販後に有効性と更なる安全性を検証し、期間内に再度承認申請を行う必要がある。

3.2 『再生医療等安全性確保法』

これまで、民間クリニック等で「自由診療」という形で行われてきた再生医療等は、厚生労働省のガイドラインに基づいて実施される臨床研究と異なり、実質的な規制が無く、その実態は不明であった。規制の無い日本へ海外から幹細胞を持ち込んで患者に投与し、その後に

患者が死亡する事例などもあり、再生医療等の安全面でのルール化が課題となってきた。そこで、再生医療等安全性確保法では、ヒトまたは動物由来の加工細胞(細胞加工物)を用いる自由診療および臨床研究などの保険外診療を対象として、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じて再生医療等を3段階に分類し、それぞれ必要な手続きを定めている(図2)。

なお、再生医療等に用いられる細胞加工物のうち『医薬品医療機器等法』が定める「再生医療等製品」以外、すなわち『再生医療等安全性確保法』の対象となるものを、「特定細胞加工物」と呼ぶ。『医薬品医療機器等法』では遺伝子導入コンストラクトは、投与様式に拘わらず再生医療等製品に分類されるが、遺伝子導入コンストラクトを直接ヒトの体に投与する医療は、細胞加工物を投与するものではないという理由で『再生医療等安全性確保法』の対象とはならない。一方、*ex vivo* 遺伝子治療は、体外で遺伝子導入された細胞加工物を体に投与するという意味で、『再生医療等安全性確保法』の対象となる。

(1) 再生医療等の分類

① 第一種再生医療等

人に未実施などの高リスクな医療等(iPS細胞/ES細胞等の使用を想定)。医療機関から申請された提供計画は、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で

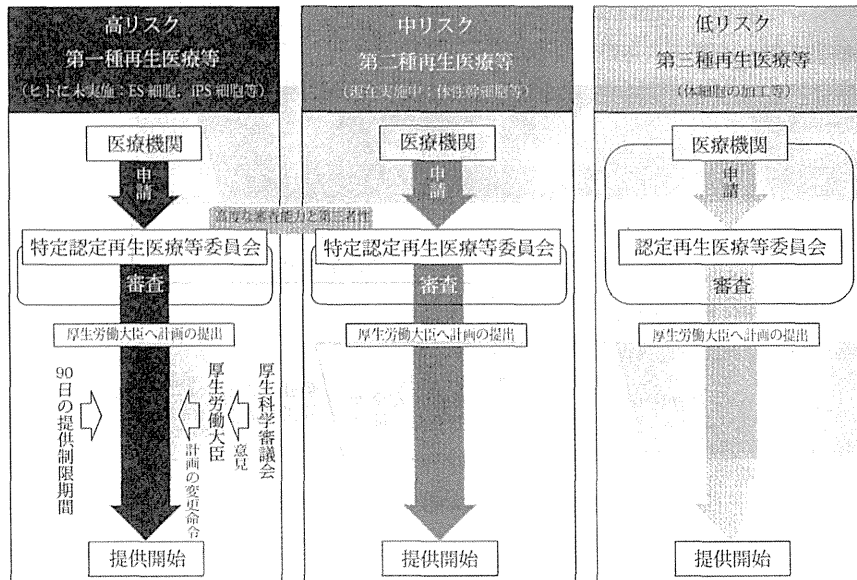


図2 リスクに応じた再生医療等提供の手続き

厚生労働大臣に提出して実施する。ただし、一定の提供制限期間（90日）を設け、その期間内に厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認する。提供計画が安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更が厚生労働大臣によって命令される。

② 第二種再生医療等

現在、人に実施中などの中リスクな医療等（体性幹細胞等の使用を想定）。提供計画について特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。

③ 第三種再生医療等

第一種と第二種以外のリスクの低い医療等（体細胞等の使用を想定）。提供計画について認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。

ただし、実際には様々なリスク要因を考慮した総合的な判断が必要になる。なお、上記の認定再生医療等委員会とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続きにより厚生労働大臣の認定を受けたものである。特定認定再生医療等委員会は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な

審査能力、第三者性を有するものである。

(2) 特定細胞加工物の製造の許可等

従来、再生医療に必要な細胞の培養・加工は医療機関でのみ認められていたが、再生医療等安全確保法では、外部企業への委託が可能となり、許可を受けた施設（医療機関等の場合は届出制）ならば再生医療等に使用する細胞の加工培養を行なうことが出来るようになる。なお、この法律に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、『医薬品医療機器等法』の適用外になり、再生医療等製品と区別される。

4 再生医療等の開発

4.1 わが国の再生医療実用化の問題点と医師主導治験¹⁾

我が国における再生医療・細胞治療の開発は、大学等の研究機関の研究者の臨床研究によって行なわれることが多い。「医療としての開発トラック」における臨床研究は、ICHガイドラインに沿った国内の薬事関連基準への準拠の義務は無く、手続きや費用の面で治験よりも実

施が比較的容易だからである。ただし、新規の再生医療等に関して、臨床研究で有効性・安全性を確認してから産業化を目指して薬事承認を得ようとしても、多くの場合には、薬事関連基準に則った治験をやり直さなければならず、時間と費用がかかる。臨床研究の結果を根拠として実施される先進医療は、法的には保険診療を最終的な出口としているが、実は、出口に至るための具体的な道筋がどこにも示されていない。このため、臨床研究から始まった開発の場合、保険診療という出口にどうすれば効率的にたどり着くことができるかという点が大きな課題となっている。

なお、欧米では、ヒト・動物の細胞に培養その他の加工を施したものを臨床適用する場合には、「医療」か「製品」かの区別なく、ICH ガイドラインに沿った薬事の基準に則って開発した上で、その有効性、安全性および品質について製品ごとに、規制当局の審査を受けて承認を得なければならない。

このような欧米のシステムは、大学等における非営利的な臨床試験においても多くの資金・労力が必要となるものの、企業への技術移転が日本よりスムーズに進みやすい仕組みだと言われている。従って、上記課題の解決の方法の一つとしては、大学病院や研究機関であっても、欧米のように最初から治験として開発することが考えられる。かつてわが国では、治験を企画・実施する主体は企業のみとされていたが、平成 14 年 7 月の薬事法改正および平成 15 年 6 月の GCP 改正により、医師・歯科医師も自ら主体となって治験を企画・実施することが可能となった（医師主導治験）。この医師主導治験の積極的な実施は、医師が開発した医療・製品を一般に普及するための効果的な方策になると考えられる。医師主導治験の体制強化のため、文部科学省と厚生労働省は「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」等において、臨床研究・治験に精通する医師の育成、関連企業との連携による GCP 等に準拠した医薬品・医療機器の開発体制の確保、および治験を実施する際の資金の充実などに努めている。しかしながら、欧米のように全ての臨床研究を医師主導治験に置換する環境には至っていない、というのが我が国の現状である。

4.2 「医療としての開発トラック」と「製品としての開発トラック」を繋ぐ道

こうした状況下で、再生医療等の臨床研究を効率的に保険診療へ結び付けて行くために必要なのは、臨床研究におけるデータと製品の質を、重要なポイントだけでも、出来る限り治験グレードに揃えることだと考えられる。そのためには、臨床研究であっても治験であっても再生医療等製品の全てに最低限必要かつ共通の要件や基準・評価技術を定め、これに各製品の種類・特性、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ方策を適用するというアプローチが有効だと考えられる。こうした最低限の要件等は「ミニマム・コンセンサス・パッケージ (MCP)」と呼ばれている²⁾。MCP を「製品としての開発トラック」と「医療としての開発トラック」の切れ目のない移行のための共通プラットフォームとして活用することで、効率的かつ合理的な再生医療等の開発が可能になると考えられる。

平成 25 年に『医薬品医療機器等法』と『再生医療等安全性確保法』が成立したことに伴い、日本の再生医療等の開発環境は大きな転換期を迎えようとしている。こうした規制の中において、MCP の具体像をすべてのステークホルダーで共有し、『再生医療等安全性確保法』下の臨床研究であっても、MCP を踏まえた開発を着実に実施できる体制を整備・運用することが、今後、再生医療等の効率的な開発のカギになると筆者らは考えている。

参考文献

- 1) 村岡ひとみ, 佐藤陽治. *Geriatric Medicine* (老年医学) 52, 237-239 (2014)
- 2) 早川堯夫 「ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について」厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第 18 回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会 (2012 年 5 月 9 日) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000029kw0-att/2r9852000002a0tg.pdf>

〈レクチャー1-1〉再生医療

再生医療・細胞治療に使用する細胞加工物の品質・安全性評価の原則と造腫瘍性の考え方

三浦 巧 佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部

1. はじめに

再生医療・細胞治療(再生医療等)を実用化するためには、製品となりうる細胞の品質が保証され、治療における安全性が確保されることが極めて重要である。当たり前のことではあるが、再生医療・細胞治療のリスクとベネフィットを勘案し、リスクゼロを求めあまり実用化を遠ざけるような不合理な規制を設けてはいけない。本稿では、ヒト細胞加工物^{*1}の規制の原則とされる「リスクベースアプローチ(Risk-Based Approach)」の考え方について概説する。また、現在、再生医療等に用いる細胞加工物の原料・原材料^{*2}として、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)やヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)が使用されようとしている。これらヒト多能性幹細胞は、動物体内に移植された際に腫瘍を形成する能力、いわゆる「造腫瘍性」を元来の特性として保持しているため、多能性幹細胞を原料とした細胞加工物においては、未分化細胞や造腫瘍性細胞の混入・残留による異所性組織形成や腫瘍形成及びがん化を防止することが求められており、最終製品の造腫瘍性の評価と管理が新規かつ重要な課題となっている。本稿では、現在ヒト多能性幹細胞加工製品を含むヒト細胞加工物の開発が精力的に進むなか、その造腫瘍性評価の現状と課題についても概説する。

2. 再生医療・細胞治療に必要とされる品質・安全性確保

2.1 再生医療、細胞治療、細胞加工物について

再生医療(Regenerative Medicine)とは、「加齢、

疾病、損傷、または先天的障害により組織あるいは器官が失った機能を修復ないし置換することを目的に、機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス」として定義することができる¹⁾。つまり、病気やけがなどで機能不全に陥った組織や器官を再生させる医療である。一方、細胞治療(Cell Therapy)とは、「体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の細胞を投与することによってヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療あるいは緩和すること」として定義することができる²⁾。つまり、生体内から取り出した細胞を、薬として再び体内へ投与することによる治療戦略のことである。「再生医療」と「細胞治療」は、同じ治療戦略として言及されることが往々にしてある。その理由としては、生きた細胞・組織を用いる医療という意味で、両者は狭義の再生医療として同義に捉えることができるからである。しかしながら、「再生医療」と「細胞治療」の両カテゴリーに重ならない治療法が存在することも理解しておく必要がある。たとえば、細胞増殖分化因子の投与によって内在性幹細胞を活性化あるいは分化させることによる組織再生などは、生きた細胞を使わない治療法であるため、細胞治療ではなく再生医療として分類される。逆に、がん細胞治療における免疫細胞治療などは、臓器や組織の再生を目的としない細胞治療であるため、再生医療のカテゴリーには属さない(図1)。再生医療・細胞治療の目的のために用いられる細胞は、培養・活性化・分化誘導などの加工を施した細胞(細胞加工物)と、加工を施していない細胞(輸血や移植に用いる細胞や組織など)に大別される(図1)。再生医療等に使用さ

*1 再生医療等に使用されることが目的とされている物のうち、人または動物の細胞に培養その他の加工を施したものは、平成25年11月に成立した「再生医療等安全性確保法」では、「細胞加工物」と呼ばれる。再生医療等に用いられる細胞加工物のうち「医薬品医療機器等法」に則った開発及び製造販売がなされるものは、同法の下では医薬品・医療機器とは別の新規製品カテゴリー「再生医療等製品」の2類型のうちの1つと分類される。この類型は、従来、「細胞・組織加工製品」(または「再生医療製品」)と呼ばれてきたものである。「再生医療等製品」のもう一方の類型は、従来「遺伝子治療製品」(または「遺伝子治療薬」)と呼ばれた製品群である。なお、再生医療等に用いられる「細胞加工物」のうち「再生医療等製品」でないものは、「特定細胞加工物」と呼ばれ、「再生医療等安全性確保法」の規制の対象となる(図1参照)。

*2 薬事規制においては、「原材料」とは、「原料または材料」を指すのではなく、医薬品等の製造に使用する原料または材料の由来となるものを指す。

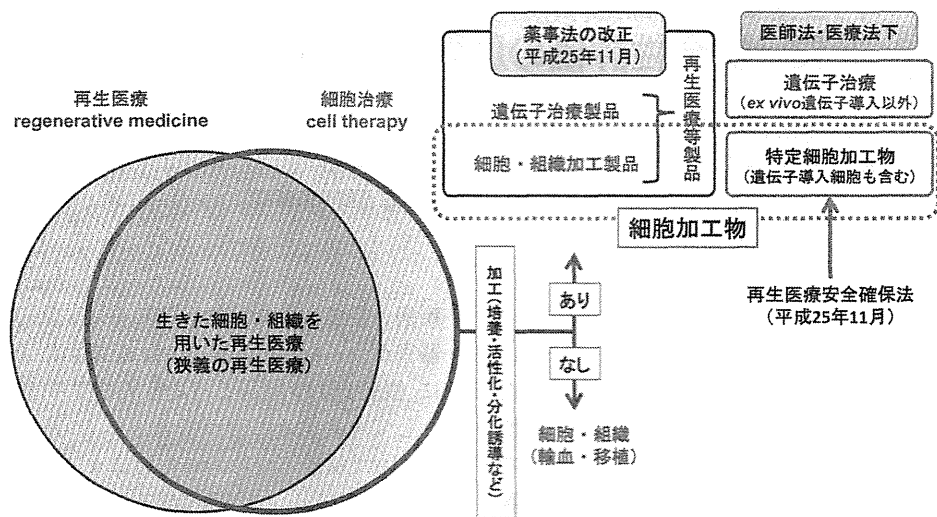


図1 再生医療、細胞治療、細胞加工物、再生医療等製品、特定細胞加工物について

れることを目的とした細胞加工物の開発は国内外で精力的に進められており、近い将来には細胞加工物を用いた医療が数多く実現されると期待されている。

国内において、このような再生医療等を目的とした細胞加工物の実用化には、以下に掲げる2つのルートがある。1つは、治験を行ったうえで厚生労働省の製造販売承認を受けて保険適用医療として実現するルート、言い換えれば『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』（通称『医薬品医療機器等法』、平成25年11月に『薬事法』を改正・改称）に則った「業」としての実用化である。もう1つは、臨床研究の成果に基づく、先進医療・高度医療評価制度による医療、もしくは保険適用外医療としての実用化であり、これらは『医療法』、『医師法』及び『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』（通称『再生医療等安全性確保法』、平成25年11月成立）の下の「医療行為」として実施される（図1）。

2.2 細胞加工物の品質・安全性評価の原則

「細胞加工物」は、複雑で動的な特性を持つ生きた細胞をもとに製造され、細胞の単離法や培養法（培養環境）などにより最終製品中の細胞の性質も多種多様となる点、また高度な精製や滅菌の工程を導入することがほぼ不可能である点などから、従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方がそのまま適用できるとは限らない。例えば、自家培養皮膚製品においても、その原材料、製造工程、最終製品の

形態、使用法は各国において異なり、品質・安全性の確保には、合理的なリスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が常に必要となる（表1）。つまり、細胞加工物を適用される患者のリスクとベネフィットを考慮したうえで、その実用化を規制することが望ましい。したがって、再生医療・細胞治療製品の規制の原則は「リスクベースアプローチ（Risk-Based Approach）」であるとされている。「リスクベースアプローチ」とは、対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ法のことである。日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）における品質リスクマネジメント・ガイダンス（Q9）においても、この原則は採用され、「リスクベースアプローチ」は今日の医薬品規制の一般的な原則となっている。そのため欧米では、再生医療等で利用される細胞加工物はこの原則に基づき、かつ製品の多様性を踏まえ、細胞の由来（自家vs.他家）あるいは使用目的（非商業的臨床試験[大学病院等での介入的臨床研究]vs.商業的臨床試験[製品開発を目的する治験]）等の条件に関わらず、臨床試験開始も販売も品目ごとに、薬事関連法規に基づいた審査・承認の対象となっている^{3,4)}。リスクベースアプローチに基づいた合理的かつ包括的な規制の枠組みが、細胞加工物における

表1 細胞・組織加工製品の多様性の例(「自己由来」「皮膚」製品に限定)

製 品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国 名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷 もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、 表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した 表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、 母斑、潰瘍、 肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、 形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷 もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンナベンジルエステル	真皮・表皮を含む 皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、 難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 【自己血清】	細胞懸濁液として使用。 患部に浸潤・増殖し、 治癒を促進。	イギリス、 オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面 50～70%を覆い、 表皮細胞を増殖。	ドイツ

安全性
したケー
)。つま
とベネ
を規制す
療・細胞
ブローチ
ある。「リ
各製品の
性に関連
にし、そ
より規制
とである。
における品質
においても、
ブローチ」は
ている。そ
る細胞加工
性を踏まえ、
的(非商業
研究]vs.商
]等の条件
ごとに、薬
となってい
いた合理的
物における

イノベーション及び製品開発を、不合理な規制の障壁により妨げられることなく推進させることに役立つと考えられている。我が国でも、平成24年9月に発出された「ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する5指針(自己体性幹細胞、同種体性幹細胞、自己iPS(様)細胞、同種iPS(様)細胞、ES細胞)」のまえがきに、治験開始における基本的な考え方として、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うえで、製品に付随するリスクの「所在」と「その重み」だけではなく、「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」すなわち医療としてのリスクを勘案することとあり、少なくとも薬事ルートではリスク分析に基づいた品質・安全性評価が重視されている⁵⁻⁹⁾。また同5指針のまえがきでは、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示したうえで、治験に入るかは患者の自己決定権に委ねるという視点を合わせて評価することの重要性も示されている。

前述の通り、再生医療等に用いる「細胞加工物」は生きた細胞であり、その特性は多様である。そのため、再生医療・細胞治療に関わる特定のリスク(造腫瘍性、治療の失敗など)と、それに関連するリスクファクターは、製品に固有で複数である場合が多く、特定のリスク及びリスクファクターを同定する

ことは容易ではない。そのため、各リスクファクターについては、開発中の製品に関連することが明らかにされたリスクに対する寄与について評価する必要がある。このようにして同定されたリスクとリスクファクターとの組み合わせをプロファイリングすることによって、各リスクに固有のプロファイルが明らかになると考えられる。プロファイリングの例として、細胞加工物のリスクとリスクファクターを表2にまとめてみたので、参照して頂きたい。

2.3 「医療としての開発」と「製品としての開発」の共通プラットフォーム

我が国における再生医療・細胞治療の開発は、従来の医薬品や医療機器とは異なり、大学等の研究機関の研究者の臨床研究により行われるケースが多い。臨床研究は、手続きや費用などの面で治験よりも実施が比較的容易であるものの、ICHガイドライン等の国際的ガイドラインに沿った国内基準への準拠が義務付けられていない。このため、得られたデータを製品の薬事承認申請資料としてそのまま使用出来ない場合が多く、再生医療の最終的な出口である保険診療には結びつかない。

一方、「医療」と「製品」の区別のない欧米では、「臨床研究」(医療・研究目的の臨床試験)と「治験」(商業目的の臨床試験)という区別はなく、すべての臨床試験は医薬品の国際ガイドラインに準じた各国の規

表2 細胞・組織加工製品のリスク分析の例

		一般MCP	臨床研究	薬事開発	リスクファクター	リスク
1	ドナーの適格性(感染性因子・既往歴)	○	●	●	細胞の起源(自己vs.同種)	感染因子伝搬
2	ドナーに関する記録、診断・検査結果、細胞の検査内容、インフォームド・コンセントの記録の作成、トレーサビリティ確保	○	○	○		
3	採取者、採取医療機関の技術要件	○	○	○		
4	採取部位、採取方法の妥当性、取り違い・クロスコンタミネーション	○	○	○		
5	ドナーのインフォームド・コンセント&個人情報保護	○	○	○		
6	ドナーの安全性確保のための、細胞・組織採取時の試験検査	○	○	○		
7	最終細胞・組織の保存方法及び取り違い防止策	○	○	○		
8	採取細胞・組織の運搬方法	○	○	○		
9	採取記録の作成及び保管方法	○	○	○		
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等、細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	●	●	動物由来成分の接触・残存、抗生物質の残存	感染因子伝搬、有害免疫反応
11	細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性	△	●	●	非細胞成分の安全性、細胞・組織との相互作用	有害免疫反応、毒性、物理的障害
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合		*1	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
13	細胞にタンパク質を導入する場合など		△	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
14	原材料としてのES細胞株		*2	△	造腫瘍性細胞の残存	造腫瘍性、有害免疫反応、感染因子伝搬
15	ロット構成の有無とロットの既定			○		
16	製造方法	△	△	○		
17	加工した細胞の特性解析	○	○	○		
18	最終製品の形態・包装・出荷・配送	△	△	○		
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源(自己vs.同種)、遺伝的不安定性(染色体異常発生)	自己由来製品の品質のばらつき、有害な細胞形質転換
20	製法変更			○		
21	最終製品の品質管理	○	○	○	患者数	不良製品の拡散
22	安定性	△	△	○	不安定性	有効性の消失
23	非臨床安全性試験	○	●	●	未分化・造腫瘍性細胞の残存・発生、免疫原性物質の残存、生理活性物質分泌能	造腫瘍性、異所性組織形成、有害免疫反応
24	効力・性能を裏付ける試験(非臨床POC)	○	○	○		
25	体内動態試験		●	△	投与方法、製品態様、投与部位、投与細胞数	有害な体内分布
26	臨床試験	○	●	●	対象疾患の重篤度・緊急度(処置しない場合の患者の予後)、医療従事者の熟練度、リスク・マネジメント・システムの存否	治療機会の逸失、治療の失敗、有害事象発生時の不十分な対応

*1 遺伝子治療臨床研究に該当する可能性

*2 指針改定まで保留

○:必須, △:場合により必要, ●:リスク・ベース・アプローチによるケース・バイ・ケースの対応

制に従う必要がある。したがって、大学等における非商業的な臨床試験にも多くの資金・労力が必要となるものの、企業への技術移転が日本よりスムーズに進みやすい仕組みだと言われている。日本国内で行われる臨床研究の場合、ICHガイドラインに準拠していなければ、その成果をグローバルに普及させることは困難である。

我が国における「臨床研究」と「治験」との間の壁という問題の解決方法の一つとしては、日本の大学病院や研究機関であっても、欧米のように最初から治験として開発するということが考えられる。我が国では10年ほど前まで、治験を企画・実施する主体は企業のみということになっていたが、平成14年7月公布の改正薬事法により、医師・歯科医師も自ら主体となって治験を企画・実施することが可能となった(医師主導治験)。このような医師主導治験の積極的実施は、再生医療の実用化においても効果的な方策となると考えられるが、現状ではまだ、欧米のようにすべての臨床研究を医師主導治験に置換する環境には至っていない。

このような状況下で、再生医療等の臨床研究を保険診療へ効率的に結び付けて行くためには、臨床研究におけるデータと製品の質を、重要なポイントだけでも出来る限り治験グレードに揃えることが必要である。そのためには、臨床研究か治験かを問わず、再生医療等での利用を目的としたすべての細胞加工物に最低限必要な共通の要件や基準・評価技術を定め、これに各製品の種類・特性、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ方策を適用するというアプローチが有効と考えられる。こうした最低限の要件等は「ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)」¹⁰⁾と呼ばれており、再生医療等においては「医療としての開発」から「製品としての開発」において、切れ目なく移行することを可能にするプラットフォームとなる。再生医療等での利用を目的とした細胞加工物のMCPについて、具体的な事項をすべての関係者が合意かつ共有し、開発早期段階から着実に進める体制を整備すること、また、状況に応じ柔軟に運用することが、再生医療等の真の実用化、すなわち、保険診療対象とするためのカギになると考えられる。

3. 再生医療等の適正な実用化のための 造腫瘍性試験の現状

3.1 造腫瘍性とは

「造腫瘍性」は、多くの生物由来医薬品等に関わ

るリスクの中でも、再生医療等に用いられる細胞加工物に特徴的なリスクとして挙げられる。「造腫瘍性(tumorigenicity)」の意味は、動物に移植された細胞集団が増殖することにより悪性または良性の腫瘍を形成する能力のことであり、「腫瘍原性(Oncogenicity)」や「がん原性(Carcinogenicity)」とは区別される。ヒトES細胞株やヒトiPS細胞株を樹立した際には、初期胚内の多能性幹細胞の性質をどのくらい保っているかを確認する必要がある。その際、細胞の多能性を評価する一つの手法として、免疫不全動物に未分化な多能性幹細胞を移植後に形成された腫瘍(テラトーマ)が、内・中・外胚葉系の様々な細胞種から構成されていることを確認することにより、移植した細胞の多能性を評価する解析法がある。つまり、ヒト多能性幹細胞は造腫瘍性を元来の特性として保持しており、この点がヒト体細胞・体性幹細胞とは大きく異なる。したがって、ヒトES/iPS細胞加工製品においては、未分化なES/iPS細胞の残留・混入に起因する腫瘍形成がリスクとなる¹¹⁾。

3.2 造腫瘍性国際ガイドライン

現在唯一存在する造腫瘍性国際ガイドラインは、世界保健機関(WHO)の生物薬品標準化専門委員会第47次報告(1998)(Technical Report Series No. 878, TRS 878)にあるAnnex II「生物薬品製造用の*in vitro*基材としての動物細胞の使用の要件」の2010年改訂版¹²⁾である(以下、WHO TRS 878とする)。このWHO TRS 878にある造腫瘍性試験の概要は、「ヌードマウス等の動物10匹に 10^7 個の細胞を投与して16週間観察する。陽性対照としてはHeLa細胞などを用いる。」というものである。ただし、WHO TRS 878の造腫瘍性試験の適用対象は、あくまでワクチンやタンパク質製剤など、ヒトを対象に*in vivo*または*ex vivo*で投与される生物薬品を製造する際に*in vitro*細胞基材として用いられるヒトまたは動物由来の細胞株であり、その目的はこれらの細胞株の品質管理である。つまり、患者に移植する生細胞は、再生医療等での利用を目的とした細胞加工物を含め対象外となる。WHO TRS 878における造腫瘍性試験の目的は、より具体的には、生物薬品用細胞基材となるセル・バンクの造腫瘍性の程度または有無を正確に把握することにある。セル・バンクの安定性に異常が生じたことを検出するための方策として、造腫瘍性を細胞特性の指標の一つとして評価し、品質管理に活用するということである。つまり、WHO TRS 878の試験は、細胞株という均一な

表3 主な造腫瘍性関連試験
in vivo 試験法

試験法	測定事項	目的	利点	欠点
ヌードマウスへの移植	腫瘍形成	造腫瘍性細胞の検出	・ 定量化の方策が整備 (WHO TRS 878)	・ 時間(数週間~数カ月)・費用がかかる ・ 膵がん、乳がん、グリア細胞腫、リンパ腫、白血病細胞に由来する細胞株は腫瘍を形成しない ・ 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
NOD-SCID マウスへの移植			・ ヌードマウスよりも高感度	・ 時間(数週間~数カ月)・費用がかかる ・ 定量化の方策が未整備 ・ 胸腺腫を自然発症
NOG/NSG マウスへの移植			・ INOD-SCIDよりも高感度/胸腺腫なし	・ 時間(数週間~数カ月)・費用がかかる ・ 定量化の方策が未整備

in vitro 試験法

試験法	測定事項	目的	利点	欠点
細胞増殖特性解析 (所定培養期間を超えた培養)	細胞増殖速度	不死化細胞の検出	・ 簡便・安価 ・ 時にはヌードマウスよりも『高感度』(不死化していても腫瘍形成のないケース)	・ 僅かな不死化細胞の混入の検出には時間がかかる
フローサイトメトリー	細胞マーカー蛋白質発現	造腫瘍性細胞・未分化細胞の検出	・ 短時間(~1日)・簡便 ・ 時には軟寒天コロニー試験よりも『高感度』 ・ 細胞を識別・分離・回収できる	・ 特定のマーカー発現細胞だけが検出できない=マーカー(-)の造腫瘍性細胞を見逃すおそれ ・ ゲートの掛け方で結果がばらつく
qRT-PCR	細胞マーカー遺伝子発現		・ 短時間(~1日)・簡便 ・ 時にはフローサイトメトリーよりも『高感度』	・ 特定のマーカー発現細胞だけが検出できない=マーカー(-)の造腫瘍性細胞を見逃すおそれ
軟寒天コロニー形成試験	コロニー形成	足場非依存的増殖の検出	・ in vivo 試験より短時間(数週間~1カ月程度) ・ 安価 ・ 時にはヌードマウスよりも『高感度』	・ 浮遊系細胞に使用できない ・ 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない ・ ヒトES/iPS細胞は検出不能(分散誘導性細胞死)
核型分析	染色体の数・サイズ・形	染色体/遺伝子異常の検出	・ 技術的に確立 ・ 外部機関による受託解析もあり ・ 細胞の遺伝的安定性について評価可能 ・ 外部機関による受託解析もあり ・ 細胞の遺伝的安定性について評価可能	・ 相関性の問題 =「染色体や特定遺伝子の異常」と「造腫瘍性」との相関は未解明 ・ 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
染色体CGH及びアレイCGH	ゲノムDNAのコピー数異常			
蛍光 in situ ハイブリダイゼーション(FISH)分析	特定遺伝子の位置・コピー数			
次世代シーケンサー	遺伝子配列			

細胞集団の造腫瘍性評価を対象にしており、細胞加工物(中にごくわずかに存在する造腫瘍性細胞に起因する)の造腫瘍性の評価とは目的が異なるため、そのまま転用することには感度等の面で問題がある。

3.3 細胞加工物における造腫瘍性

細胞加工物の由来細胞の種類(例：体細胞、体性幹細胞、iPS細胞等)は多様である。さらに、由来する細胞については、自己、同種、及びHLAホモ接合型の同種のものなどが想定される。再生医療製品の臨床利用に際しては、その態様(例：細胞懸濁液や細胞シート等)も様々なものとなり、最終製品ごとに必要な細胞数も異なる(例：網膜色素上皮細胞製品では 10^4 個、心筋細胞製品では $10^8 \sim 10^9$ 個)。その上、適用の経路、適用部位、免疫抑制剤の使用

の有無、患者の病状の緊急性等についても、様々なケースが想定される。したがって、このような多様性に基づき、造腫瘍性の評価においては、総合的な考察が求められる。

3.4 ヒトES/iPS細胞加工製品における造腫瘍性評価

ヒトES/iPS細胞加工製品の製造における造腫瘍性試験には、目的別に、①原料・原材料(注2)の品質管理のための造腫瘍性試験、②製造工程(中間製品)評価のための造腫瘍性試験、③最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験、の3種類が想定される。細胞集団の造腫瘍性あるいは細胞集団中の造腫瘍性細胞を検出する系としていくつかの in vitro 試験系または in vivo 試験法がある(表3)ので、これら

を利
れの
3
ヒ
ヒト
る。
生物
で、
質製
ヒト
管理
TRS
と同
内に
パン
細胞
唆さ
iPS
する
造腫
品質
つ
可前
3
も
集団
存
が各
品
残
て
2点
の
ES
は、
造
で
RT
利
腫
に
や

を利用(時に組み合わせる利用)することで、それぞれの目的に応じた評価が可能であると考えられる。

3.4.1 原料・原材料の造腫瘍性評価

ヒトES細胞株やヒトiPS細胞株等は、文字通り、ヒトES/iPS細胞加工製品の原料または原材料である。したがって、ヒトES/iPS細胞加工製品という生物製剤の一種を製造するための原料・原材料として、それらのセル・バンクの造腫瘍性を評価し、品質特性の一つとして捉えておくことが重要である。ヒトES/iPS細胞加工製品の原料・原材料の品質管理のための造腫瘍性における懸念事項は、WHO TRS 878におけるセル・バンクの品質管理の考え方と同様に、「セル・バンクの造腫瘍性が既定の範囲内にあるか?」ということになる。ヒトES/iPS細胞バンクの造腫瘍性の程度に大幅な変化が生じた場合、細胞特性に何らかの異常が起こったということが示唆される。つまり、原因はいずれにせよ、ヒトES/iPS細胞バンクの安定性に異常が生じたことを検出するための方策として、ヒトES/iPS細胞バンクの造腫瘍性を細胞特性指標の一つとして評価すれば、品質管理に活用できることになる。その評価方法については、WHO TRS 878の方法を準用することが可能であると考えられる。

3.4.2 製造工程(中間製品)評価のための造腫瘍性試験

ヒトES/iPS細胞加工製品の中間製品となる細胞集団には、目的細胞ないしその前駆細胞に加え、残存する未分化ES/iPS細胞及びその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。したがって、中間製品には、①「どのくらい未分化のヒトES/iPS細胞が残存しているか」ということと、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」という2点が、製造工程(中間製品)評価における造腫瘍性の懸念事項となる。

中間製品の中に、①「どのくらい未分化のヒトES/iPS細胞が残存しているか」ということに関しては、ES/iPS細胞のマーカータンパク質/マーカー遺伝子を検出することによって評価することが可能である。方法としてはフローサイトメトリーや定量RT-PCRが挙げられる。これらは感度が高いことが利点である。

一方、中間製品の中に、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに関しては、細胞増殖特性解析(不死化細胞の検出)や、軟寒天コロニー形成試験による足場非依存性増

殖細胞の検出などによって評価が可能である。ただし、ヒトES/iPS細胞はトリプシン処理等による単一細胞への分散によりアポトーシスを起こす特異な性質を持つため、残存するヒトES/iPS細胞の検出のために、軟寒天コロニー形成試験は不向きであることに注意が必要である¹³⁾。

また、中間製品の中に、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということを検証するために*in vivo*の方法を活用することも可能である。しかし、WHO TRS 878にある方法(ヌードマウス等の動物10匹に 10^7 個の細胞を投与して16週間観察する方法)では、再生医療製品にわずかに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない可能性が高く、結果が偽陰性になってしまう恐れがある。そのため、WHO TRS 878の方法よりも十分に感度の高い系を用いる必要がある。そこで有力な選択肢として挙げられるのが、NOD/SCID/ γ C^{null}(NOG)¹⁴⁾、NOD/SCID/IL-2r γ KO (NSG)¹⁵⁾などの重度免疫不全マウスシステムを利用する、従来よりも高感度な検出系である。これらのマウスはT細胞、B細胞及びNK細胞を欠失しており、ヌードマウスなどの従来の免疫不全マウスと比べてヒトの細胞や組織の生着性が高く、ヒトがん細胞を非常に高い効率で生着させることが可能と言われている¹⁶⁾。これらの重度免疫不全マウスを利用することにより、再生医療製品中に残留・混入するわずかな造腫瘍性細胞を検出できる可能性は高い。ただし、現時点ではその方法は未確立であり、科学的リスク評価のためには再生医療製品の造腫瘍性の定量化の方策の検討と、その標準化が必要である。試験系開発における検討課題としては、a)試験系の検出限界・感度・精度の分析的検討、b)陽性・陰性コントロールのあり方、c)投与細胞数、d)投与経路、e)投与方法、f)観察期間、g)ヌードマウスとの比較などが挙げられる。

3.4.3 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒトES/iPS細胞加工製品の最終製品中の細胞集団、すなわち「投与細胞」には、目的細胞に加え、混入する前駆細胞や残存多能性幹細胞及びその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。さらに、最終製品の造腫瘍性試験における「造腫瘍性」には、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料であることが要求される。したがって、最終製品における造腫瘍性関連の懸念事項には、①「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」、②「目的外細

胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに加え、③「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」ということが挙げられる。①、②については、中間製品評価の場合と同様、多能性幹細胞のマーカータンパク質/マーカー遺伝子の検出(①)、不死化細胞の検出や足場非依存性増殖細胞の検出など(②)でそれぞれ評価が可能であると考えられる。一方、③「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念については、*in vivo* 造腫瘍性試験が必要となる。その場合に考慮すべき点としては、a) 試験系の検出限界、b) 投与細胞数、c) 投与部位、d) 例数、e) 観察期間、f) 陽性・陰性コントロールのあり方などが挙げられる。特に、投与部位は、可能な限りヒトでの投与部位に相当する部位を選択すべきである。これは、生着部位の違いによって腫瘍形成能や、腫瘍のタイプが異なる恐れがあり、ヒトへの外挿性を考えるときに問題となる可能性があるためである。もしも、物理学的障害を生ずるなどの理由により当該部位に対する投与細胞数に限界がある場合には、可能であれば投与部位を変更するのではなく、動物とヒトとの間の当該投与部位の相対的スケール比に応じた投与細胞数の調節などが必要となる。すなわち、生着する微小環境と投与細胞との相互作用による腫瘍形成の可能性を考察することを優先する。免疫特権、炎症、虚血など、特殊な投与環境における細胞の挙動は動物モデルにおける *in vivo* での評価でなければ、考察することが困難だからである。

3.4.4 ヒトiPS細胞加工製品の課題

近年我が国では、ヒトiPS細胞に由来する細胞加工物(ヒトiPS細胞加工製品)の開発に特に期待が高まっているが、ヒトiPS細胞加工製品の場合、原料・原材料としてのiPS細胞が持つ造腫瘍性、及び最終製品に残存する未分化iPS細胞の造腫瘍性には様々な要素が関わってくる。すなわち、ヒトiPS細胞の由来となる体細胞の種類、ヒトiPS細胞中における初期化因子残存の有無、さらにはその細胞株自身の目的細胞への分化抵抗性などが、造腫瘍性に影響すると考えられる。目的細胞に効率的に分化するような細胞株、または悪性腫瘍を形成ししやすい細胞株の判定方法を明らかにすることが今後の課題である。

しかしながら、このような判定の根拠となるような特性(例えば特定遺伝子の変異や発現など)が、あらゆるヒトiPS細胞加工製品の安全性の必要十分条件であるわけではない。つまり、ヒトiPS細胞加工製品

の造腫瘍性を評価するうえでは、「原料・原材料となる幹細胞の造腫瘍性と最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係の有無は未解明あるいは最終製品次第」という点に最大の注意が必要である。即ち、臨床適用に際しては、原料・原材料ではなく、あくまで最終製品としてのヒトiPS細胞加工製品の造腫瘍性評価が最も重要であることに常に留意しなければならない¹⁷⁾。

3.5 ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品

移植医療の現場では細胞・組織の造腫瘍性の評価がほとんど行われていないことから、ヒト体細胞・体性幹細胞に由来する再生医療製品についても、原料・原材料となる未加工の体細胞・体性幹細胞には一般的に造腫瘍性がないと考えられる。したがって、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関しては、「最終製品(ないし中間製品)の中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」という懸念と「投与細胞が、生着する微小環境において腫瘍を形成するか」という懸念についてのみ検討すればよいということになる。

すでに世界各地でヒト体細胞・体性幹細胞に由来する再生医療製品の臨床応用が進んでいるが、これらの製品の投与を原因とする腫瘍形成の学術論文としての報告は、ヒト胎児由来神経幹細胞を用いた毛細血管拡張性運動失調症の治療により脳腫瘍が形成されたとするもの1件しかない¹⁸⁾。成人由来の体細胞ないし、体性幹細胞を原料とした製品に限れば、筆者らの知るところでは、ヒト成人由来体細胞・体性幹細胞の投与による腫瘍形成の報告はされていない。過去にヒト間葉系幹細胞の *in vitro* 培養時の自発的な悪性形質転換が4件報告されているが、このうち2件^{19,20)} はがん細胞株のクロスコンタミネーションによるものであることが後に判明している。また、残りの2件^{21,22)} では *in vitro* 培養時に細胞の不死化が確認されている。これらのことは、最終製品への悪性腫瘍細胞のクロスコンタミネーション防止及び細胞増殖特性の把握が重要であることを示している。したがって、GMPに準拠した厳密な工程管理のもとに培養・加工され、細胞増殖特性解析で異常がないことを確認した成人体細胞・体性幹細胞由来の再生医療製品については、非臨床安全性試験として免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験を行う必要性は高くないと考えられる。

4. おわりに

欧米における細胞加工物の規制の原則とされる

「リ
医療
と
を
づ
イ
整理
製品
全
ある
を
ライ
でも
本
合
個別
製
ント
の
つ
なく
スク
ム
ま
改良
踏
有効
の
を

参考

1)

2)

3)

「リスクベースアプローチ」の考え方は、今日の再生医療・細胞治療及び細胞加工物の開発を推進することに役立つと思われる。つまり、細胞加工物の開発を適切に行う場合、「リスクベースアプローチ」に基づいて、最終製品のリスクやリスク要因をプロファイリングすることで、想定される多くの懸念事項を整理することが可能となるであろう。中でも、最終製品の「造腫瘍性」に関する課題は、細胞加工物の安全性を確保するためにも適切に検討していく必要があると思われる。現在、ヒト多能性幹細胞加工製品を含む細胞加工物を対象にした造腫瘍性試験ガイドラインは存在しない。現時点では、細胞加工物の中でも特に造腫瘍性に関して懸念の強いものについて、本稿で挙げたタイプの異なる試験を複数実施し、総合的に判断すべきであると考えられている。さらに、個別の製品で示すべき具体的評価事項は、原材料・製造基材や製品の特性・対象疾患・リスクマネジメントプランなどを勘案して製品ごとに判断されるものである。適切な試験を組み合わせた結果・評価についても、ヒトでの結果を完全に保証するものではなく、各試験法の能力と限界を理解したうえで、リスク評価・リスクマネジメント立案及びインフォームド・コンセントの受領を行うことが重要である。

また、再生医療製品の開発、各種試験法の開発・改良に関しては、臨床応用される最終製品の特性を踏まえて適用すべき試験を選択し、長期的に安全性・有効性を評価していく必要がある。今後、造腫瘍性の要因となるデータが集積された段階で、随時検討を重ねていかなければならない。

参考文献

- 1) European Science Foundation: Regenerative Medicine (REMEDIC)
<http://www.esf.org/index.php?id=4799>
 [2014.6.3]
- 2) Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products : Notice. Federal Register 1993. 58. 53248-53251
- 3) Food and Drug Administration: Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products. Docket Number 97N-0068. February 28, 1997.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM062601.pdf> [2014.7.23]
- 4) European Medicines Agency: Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/CPWP/686637/2011. February 11, 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf [2014.7.23]
- 5) 厚生労働省：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. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-2.pdf> [2014.7.23]
- 6) 厚生労働省：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. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-3.pdf> [2014.7.23]
- 7) 厚生労働省：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. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-4.pdf> [2014.7.23]
- 8) 厚生労働省：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. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-5.pdf> [2014.7.23]
- 9) 厚生労働省：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. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-6.pdf> [2014.7.23]
- 10) 早川堯夫：ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について. 厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第18回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会. 2012.5.7.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000029kw0-att/2r9852000002a0tg.pdf> [2014.6.3]
- 11) 安田智, 佐藤陽治：安全性評価の総論、造腫瘍性試験の現状と展望. 幹細胞医療の実用化技術と産業展望. 江上美芽, 水谷学監. シーエムシー出版. 東京. 2013. 247-255.

- 12) World Health Organization: Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (Proposed replacement of TRS 878, Annex 1).
http://www.who.int/biologicals/Cell_Substrates_clean_version_18_April.pdf
 [2014.7.23]
- 13) Kuroda T, Yasuda S et al: 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. e37342.
- 14) Ito M, Hiramatsu H et al: NOD/SCID/gamma(c) (null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. Blood 2002. 100. 3175-3182.
- 15) Shultz LD, Lyons BL et al: Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. J Immunol 2005. 174. 6477-6489.
- 16) Machida K, Suemizu H, et al: Higher susceptibility of NOG mice to xenotransplanted tumors. J Toxicol Sci 2009. 34. 123-127.
- 17) (独)医薬品医療機器総合機構科学委員会. 細胞組織加工製品専門部会: iPS細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ. 2013.8.20.
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuinkai/kagakuinkai/h250820gijishidai/file/torimatome1.pdf>[2014.7.23]
- 18) Amariglio N, Hirshberg A, et al: Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. PLoS Med 2009. 6. e1000029.
- 19) Garcia S, Bernad A et al: Pitfalls in spontaneous in vitro transformation of human mesenchymal stem cells. Exp Cell Res 2010. 316. 1648-1650.
- 20) Torsvik A, Røslund GV, et al: Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. Cancer Res 2010. 70. 6393-6396.
- 21) Wang Y, Huso DL, et al: Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture. Cytotherapy 2005. 7. 509-19.
- 22) Tang DQ, Wang Q, et al: In vitro generation of functional insulin-producing cells from human bone marrow-derived stem cells, but long-term culture running risk of malignant transformation. Am J Stem Cells 2012. 1. 114-127.

● 再生医療普及のための基盤技術

再生医療製品の造腫瘍性評価

*1 公益財団法人 先端医療振興財団

*2 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長

草 川 森 士*1 佐 藤 陽 治*2

要 旨

“造腫瘍性”とは、動物体内に移植された細胞集団が、悪性または良性の腫瘍を形成する能力を言う。造腫瘍性は再生医療製品のリスクの1つであり、臨床適用される最終製品の造腫瘍性の評価と管理は、安全性確保のための重要な課題である。しかしながら、再生医療製品は、原料となる（幹）細胞の多様性に加え、最終製品の適用法についてもさまざまなケースが想定されるため、造腫瘍性の評価においては、総合的な考察が求められる。

はじめに

“再生医療”とは、端的に言えば、病気やけがで機能不全になった組織や臓器を再生させる医療である。近年では革新的な医療として、ヒト体細胞、ヒト体性幹細胞、ヒト胚性幹細胞（ES細胞）あるいはヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）といった細胞を加工した製品（再生医療製品）を用いて再生医療を行おうとする取り組みが、国内外で急速に進んでいる。

2013年5月に、議員立法「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」が成立し

キーワード：造腫瘍性，再生医療製品，体性幹細胞，多能性幹細胞，免疫不全動物

た。その目的は、「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするために、その研究開発及び提供並びに普及の促進に関し、基本理念を定め、国、医師等、研究者及び事業者の責務を明らかにするとともに、再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図り、もって国民が受ける医療の質及び保健衛生の向上に寄与すること」とされている。さらに、具体的な施策として、「薬事法」が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と名称も新たに改正され、再生医療製品は遺伝子治療薬と共に、医薬品からも医療機器からも独立した第3の 카테고리「再生医療等製品」(注1)として分類されることになった。また、「再生医療等製品」には、治験により有効性の推定と安全性の確認が行われれば条件および期限付きで製造販売承認を得ることができるようになるなど、特別な規制が設けられることとなっている。同時に成立した「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」では、再生医療の臨床研究および自由診療が法律による規制を受けることになる。これらの法律は、現在施行に向けて準備が進められている。再生医療等製品の開発者、医療従事者らの安全性に対する意識がますます高まり、適切な対策がとられることが期待される。

上述のとおり、最近我が国では、iPS細胞に由来する再生医療製品のような、新しいタイプの再生医療製品の開発も精力的に進められている。しかし、その実用化には、幹細胞に関するイノベーションの進展とともに登場してくるリスクの評価法や、幹細胞加工製品に特有の品質・安全性確保のための基盤技術が必須である。とりわけ、ES細胞やiPS細胞といった多能性幹細胞は、動物体内に移植された際に腫瘍を形成する能力、いわゆる“造腫瘍性”を元来の特性として保持しているため、ヒトES細胞またはiPS細胞を原料とした再生医療製品

注1：“再生医療等製品”とは、『医療又は獣医療のうち「人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成」、又は「人又は動物の疾病の治療又は予防」に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの』又は『人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの』であって政令で定めるものを言う。

(ヒト ES/iPS 細胞加工製品)においては、最終製品の造腫瘍性の評価と管理が重要な課題となる。しかしながら、患者に投与する動物またはヒト由来の生細胞を対象にした造腫瘍性試験のガイドラインは、今のところ存在しない。本稿では、再生医療製品において重要な品質管理上および安全性上の関心事である“造腫瘍性”に焦点を当て、造腫瘍性の評価法の現状と課題について概説する。

“造腫瘍性”とは

再生医療製品のリスクの1つとして、“造腫瘍性”が挙げられる。“造腫瘍性 (tumorigenicity)”とは、動物に移植された細胞集団が、増殖することにより、悪性または良性の腫瘍を形成する能力を言う。ヒト ES 細胞株やヒト iPS 細胞株を樹立した際には、どのくらい初期胚内の多能性幹細胞の性質を保っているかを確認する必要があるが、その際、細胞の多能性の証明は通常、免疫不全動物に細胞を移植して、動物体内において良性腫瘍である奇形腫 (teratoma) が形成されることを確認し、移植した細胞が内・中・外胚葉系のさまざまな細胞種に分化することを示すことによって成されている。つまり、ヒト多能性幹細胞は造腫瘍性を元来の特性として保持しており、この点がヒト体細胞・体性幹細胞とは大きく異なる。したがって、ヒト ES/iPS 細胞加工製品においては、未分化な ES/iPS 細胞の残留・混入に起因する腫瘍形成がリスクとなる。

造腫瘍性国際ガイドライン

世界保健機関 (WHO) の生物薬品標準化専門委員会第 47 次報告 (1998) (Technical Report Series No. 878: TRS 878) にある Annex I 「生物薬品製造用の *in vitro* 基材としての動物細胞の使用の要件」¹⁾ は、現在唯一存在する造腫瘍性国際ガイドラインである (以下、WHO TRS 878 とする)。WHO TRS 878 にある造腫瘍性試験の内容は、大まかに言うと、「ヌードマウス等の動物 10 匹に 10^7 個の細胞を投与して 16 週間観察する。陽性対照としては HeLa 細胞などを用いる。」というものである。ただし、WHO TRS 878 の造腫瘍性試験の適用対象は、あくまでワクチンやタンパク製剤など、ヒトを対象に *in vivo*

または *ex vivo* で投与される生物薬品を製造する際に *in vitro* 細胞基材として用いられるヒトまたは動物由来の細胞株であり、患者に移植する生細胞、すなわち再生医療製品は、対象としていない。また、WHO TRS 878 における造腫瘍性試験の目的は、生物薬品用細胞基材となるセル・バンクの造腫瘍性の程度または有無を正確に把握することにある。セル・バンクの安定性に異常が生じたことを検出するための方策として、造腫瘍性を細胞特性の指標の1つとして評価し、品質管理に活用するということである。つまり、WHO TRS 878 の試験は、細胞株という均一な細胞集団の造腫瘍性評価を対象にしており、再生医療製品(中に極わずかに存在する造腫瘍性細胞に起因する)の造腫瘍性の評価とは目的が異なるため、そのまま転用することには、感度などの面で問題がある。

再生医療製品における造腫瘍性

再生医療製品の由来細胞の種類(例:体細胞,体性幹細胞,iPS細胞など)は多様である。さらに、由来する細胞については、自己,同種,およびHLAホモ接合型の同種のもの,などが想定される。再生医療製品の臨床利用に際しては、その態様(例:細胞懸濁液や細胞シートなど)もさまざまなものとなり、最終製品ごとに必要な細胞数も異なる(例:網膜色素上皮細胞製品では 10^4 個,心筋細胞製品では $10^8\sim 10^9$ 個)。そのうえ、適用の経路,適用部位,免疫抑制薬の使用の有無,患者の病状の緊急性などについても、さまざまなケースが想定される。したがって、このような多様性に基づき、造腫瘍性の評価においては、総合的な考察が求められる。

ヒトES/iPS細胞加工製品における造腫瘍性評価

ヒトES/iPS細胞加工製品の製造における造腫瘍性試験には、目的別に、①原料・原材料(注2)の品質管理のための造腫瘍性試験,②製造工程(中間製品)評価のための造腫瘍性試験,③最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験,の3種類が想定される。細胞集団の造腫瘍性,あるいは細胞集団中の造腫瘍性細胞を検出する系として、幾つかの*in vitro*試験系または*in vivo*試験法がある(表1)ので、