

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関する研究

2. 研究開発代表者： 早川 堯夫（近畿大学薬学総合研究所 所長）

3. 研究開発の成果

平成 26 年度における一般原則、GTP (Good Cell/Tissue Practice)、製品の製造方法及び品質試験・評価・管理、非臨床安全性試験、非臨床有効性 (POC) 試験の成果をアップデートしつつ、平成 27 年度は、主に①から⑦のような研究開発を実施した。その概要は以下の通りである。

- ① 臨床試験 MCP については、a) ヒトでの試験開始に際しての技術面（品質、非臨床安全性）での評価要件及び倫理的要件、b) 試験のデザイン要件、c) 初期段階での主要評価項目、d) 用量設定の考え方、e) 暫定的効能評価の意義と位置づけ、f) 市販後の製品の品質確保、安全性モニター、有効性評価のあり方などを念頭におきながら検討し、見解を試案としてまとめた。
- ② 細胞種別 MCP については、自己細胞や同種細胞を原材料とする場合の各 MCP 及び体細胞、体性幹細胞、多能性幹細胞 (iPS 細胞や ES 細胞等) を原材料とする場合の各 MCP について検討した。
- ③ 細胞バンクの概念については、再生医療等製品の製造における細胞バンクに共通する意義、あり方を明確にし、その最低限必須・共通の技術要件や基準について検討した。
- ④ 細胞特性解析手法 MCP については、a) 製品の作用本質が物質的にはきわめて複雑な構造・物性と不可避的な不均一性を示す亜種細胞の集合体であり、機能的には小さな生命体で変化しがちなものであること、b) 多種多様な細胞製品（細胞種や特性、組織工学の要素も含む剤形等の多種多様性）の開発が予測されること、c) 細胞特性の全貌は、タンパク質や糖鎖レベルでの分子構造解析手法、各種理化学的、生物学的、免疫学的手法で必ずしも解析できないこと、d) 一方で、最終細胞製品の特性は、ある特定の細胞原材料から、脱分化、(段階的) 分化、細胞バンク/重要中間体の設定等を経て造り上げられるという「各製造段階での細胞特性解析の集積により規定される」点はむしろ細胞製品の特長であること、e) 各細胞特性は、一定の加工過程の恒常性にも支えられていること、f) 最終製品の細胞品質特性と安全性、有効性との意味のある関係づけ、などをふまえた試案を提示した。
- ⑤ ウイルス安全性 MCP については、既存の指針や基準等をベースとしつつ 8 項目を留意事項として提示した。また、MCP 試案として製品毎に該当項目を相互補完的に適宜組合せて合理的に目的を達する重要性を提示した。
- ⑥ 腫瘍性試験 MCP について、a) 目的は、幹細胞由来再生医療製品中に存在する造腫瘍性細胞の存在量を測定し、製品の品質・安全性特性情報として製品評価に資すること、b) 試験対象は、中間製品/最終製品中の残存未分化細胞および製造中に生成する可能性がある増殖性形質転換細胞であること、c) 試験法としては、i) 残存未分化細胞を検出測定するための未分化細胞マーカーを指標にした *in vitro* 法、ii) 残存未分化細胞の検出・増殖性の観察及び増殖性形質転換細胞を検出するための超培養期間細胞培養における増殖性の観察、iii) 足場非依存的増殖 (悪性形質転換細胞) を検出するための軟寒天コロニー形成試験、iv) 免疫不全動物を用いた *in vivo* 法があること、などをふまえた 13 項目からなる一般的留意事項及び評価アプローチ法に関する MCP 試案を策定した。
- ⑦ 抗原性 MCP について、a) 製造関連物質からヒトへの抗原性を示す可能性のある物質を極力用いない、とりわけ異種動物由来成分を用いないか又は製造工程中で懸念ある物質を可能な限り除去すること、そのモニターを確実にすることが効果的な対処法である。アレルギー等発生時の臨床対応も視野におく、b) 一般に実験動物を用いた抗原性評価は意義に乏しい、などを骨子とする MCP 試案を策定した。

以上のような研究成果を、関連国際学術誌、関連国際会議で公表するよう努めた。