

**平成24年度医薬品等審査迅速化事業補助金  
(革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業)**

**ES細胞を加工した製品や、  
ES細胞を活用した、医薬品等のスクリーニングや  
有効性・安全性の評価方法の確立**

**五十嵐 隆  
(独)国立成育医療研究センター**

# 研究全般の目的と背景

「革新的な技術等に基づく再生医療製品」、又は「これら製品の実用化に結びつく技術」のいずれかのうち、早期に実用化が可能なものであって、有効性・安全性の評価方法が国内では確立していないものを対象とし、再生医療製品の実用化に資する包括的な評価方法の策定を目指す。

国立成育医療研究センター及び京都大学は、ヒトES細胞の樹立および安全性にかかる要素技術開発に成功！

特願2010-200609, 2009-153514, 2006-325444

## 主な研究組織

総括代表者: 五十嵐 隆  
(国立成育医療研究センター)

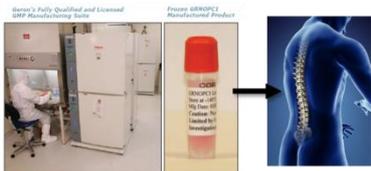
総括研究代表者: 斎藤 博久  
(国立成育医療研究センター)

副総括研究代表者: 坂井 裕一  
(国立成育医療研究センター)

分担研究者: 佐藤 陽治  
(国立医薬品食品衛生研究所)

分担研究者: 安藤 剛  
(医薬品医療機器総合機構)

## 米国Geron社



## 米国ACT社

Advanced Cell Technology Files IND with FDA for First Clinical Trial Using Embryonic Stem Cells to Treat Dry AMD



そこで本研究では

ES細胞を加工した製品の安全性及び有効性の評価方法の開発及びその実践を目的とする。

# 人材交流

## 人材交流

PMDA

国立医薬品食品衛生研究所

視察及び指導・助言  
(医療及び研究の現場)  
3回程度/年

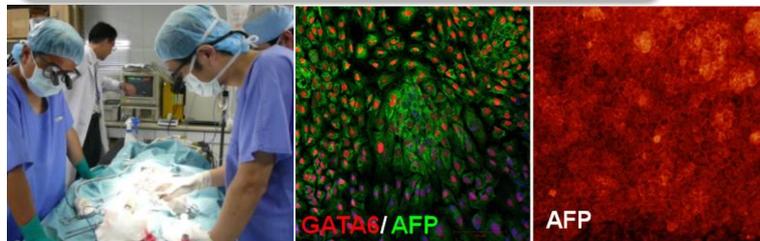
・ヒトES由来細胞の  
安全性の検証

・派遣された研究者等に対して、  
臨床・前臨床研究に関する高度な専門技術の提供が可能。

・ES細胞に関するレギュラトリーサイエンス研究を踏まえて、最新技術を評価できる人材の育成が可能。

1. M.D.
2. Ph.D.
3. 行政の経験を有する者
4. 新規雇用ポスドク
5. 新規雇用ポスドク

(独)国立成育医療研究センター



医療及び研究の現場

※人材交流により、  
レギュラトリーサイエンス推進による、医療イノベーション開発を促進。

# ヒトES細胞独自の安全性基準の確立(造腫瘍性試験等)

## 造腫瘍性試験

免疫不全動物(ヌードマウス、SCIDマウス、NOD/SCIDマウス、NOGマウス、免疫不全ブタ)を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化に関して検討、考察する。

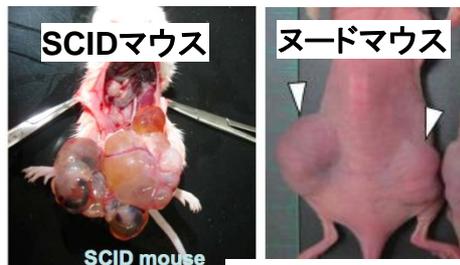
### ① 良性か悪性か

ヒト胚性幹細胞による奇形腫の病理学的評価  
(日本病理学会)

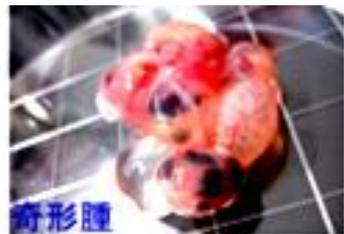
森永正二郎 (精巣胚性腫瘍)  
 本山悌一 (卵巣胚性腫瘍)  
 手島伸一 (卵巣胚性腫瘍)  
 秦順一 (小児胚性腫瘍)

### ② 長期的解析

解析期間  
細胞数

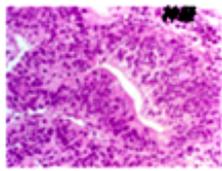


K-hES細胞

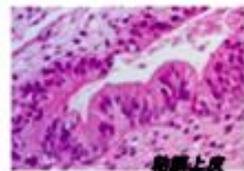


マウス精巣に移植

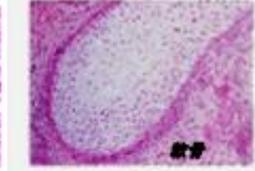
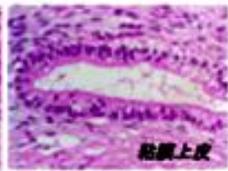
外胚葉



内胚葉



中胚葉



網膜色素上皮

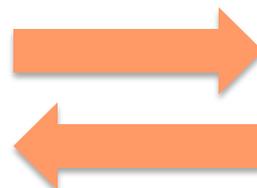


ヒト体性幹細胞加工  
医薬品等の効力又は  
性能を裏付ける試験

疾患モデル動物を  
用いて治療効果を  
検討する

### 体内動態

体内動態に関する試験により、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

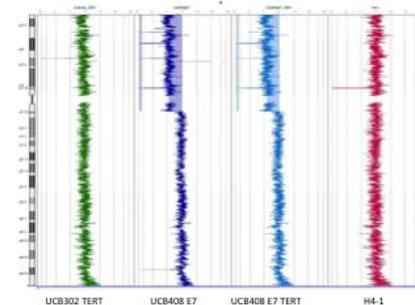


Points to Consider for Biologics Evaluation and Research (1993), FDA

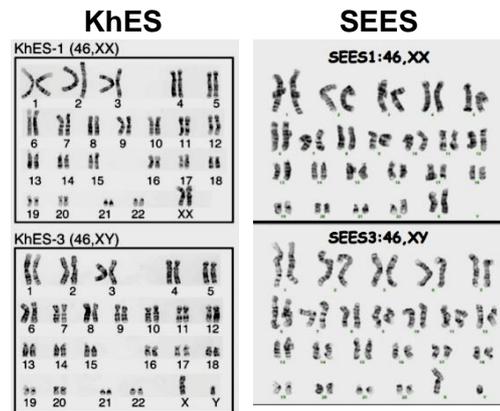
- ① ソフトアガロースアッセイ
- ② 免疫不全動物への腫瘍形成アッセイ

## 細胞の品質検査

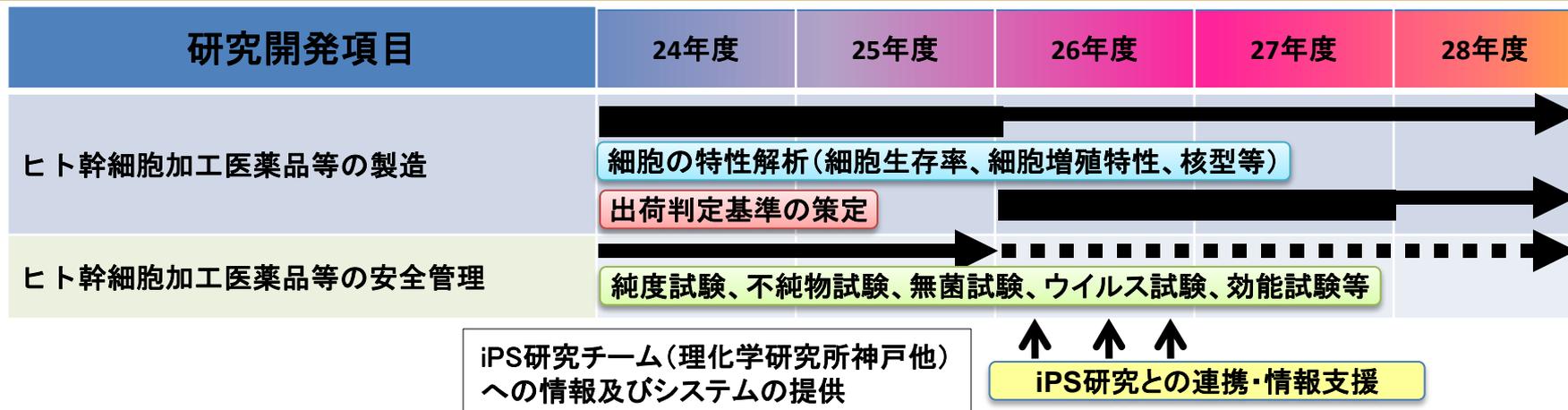
CGHによるゲノム安定性評価



染色体核型解析



# ロードマップと期待される成果



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)－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－(早川堯夫他,「再生医療」10:249, 2011)

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(案)－ヒトーヒト体性幹細胞、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－早川堯夫他,「再生医療」10:261, 2011)

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(案)－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－(早川堯夫他,「再生医療」10:267, 2011)

- ・ 検査基準  
(無菌試験、核型、表面マーカー、増殖等)
- ・ 同一性試験  
(凍結解凍、継代による変化、遺伝子、増殖等)
- ・ 造腫瘍試験  
(解析期間、細胞数。モデル。良性悪性)
- ・ 均一性
- ・ 染色体異常
- ・ ロットの再現性
- ・ 樹立過程と馴化

株化細胞であるヒトES細胞独自の安全性管理の確立  
前臨床研究における安全性

前臨床計画の計画概要、材料・反応、製造法などの管理計画、臨床研究デザインは、今回のプロジェクトによる交流(視察及び指導・助言)により進めていく。

将来的には、申請者らが本研究を活用して、細胞製剤の安全性判断基準の管理に反映されることを目指しており、臨床試験へのよりスムーズな移行がなされると期待される。