

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業  
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：国立研究開発法人国立成育医療研究センター

研究事業名	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
分類	医薬品主体 ・ 医療機器主体 ・ 再生医療主体
<b>1. 研究の概要</b>	
<p>1. ヒトES細胞を加工した製品や、ヒトES細胞を活用した、有効性・安全性の評価方法を確立することを目的とした研究を以下の要領で行い、ガイドライン作成に資する品質基準の構築を図る。具体的には、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤陽治部長、医薬品医療機器総合機構の研究者を分担研究者とし、定期的に、国立成育医療研究センター、国立医薬品食品衛生研究所及びPMDA合同で、革新的技術を使用した細胞・組織加工製品（再生医療製品）の品質評価試験法・規格が満たすべき要件に関する討議を実施する。</p> <p>2. 国立成育医療研究センターと国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAとの人材交流を通じて、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する。国立成育医療研究センターでは、ヒトES細胞の樹立研究や、臓器移植を始めとする高度医療研究の知見を有する専門家の支援による非臨床・臨床研究の実施が可能であり、国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAから当センターに派遣された研究者等への高い水準の技術提供を実施する。一方、当センターに在籍している博士研究員の国立医薬品食品衛生研究所及びPMDAへの派遣を実施することにより、レギュラトリーサイエンス研究を踏まえた最新技術を評価できる人材の育成を可能とする。</p>	
<b>2. 研究の概要及び成果について</b>	
<p>(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 (平成24年度)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ガイドラインの策定に向けて、ES細胞の製品化に向けたセル・バンク（出発物質）の手順書（SOP）の作成に関する情報を入手した。また、製品化に向けたES細胞のセル・バンクの特性解析項目に関する基礎的データを収集した。さらに、有効性を担保する疾患モデル動物の非臨床試験に関する情報を入手した。</li></ul> <p>(平成25年度)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ES細胞の製剤化へ向けたガイドラインに盛り込むべき原材料の在り方に関する検討を実施した。例えば、KSRとbFGF等の原材料に関して、より生原基に適合し</li></ul>	

たものについて、検討すべき項目等について基礎的データを収集した。

- ・ SCID マウスを用いた体内動態試験に関する情報収集を行い、開発における試験の位置付の明確化を図った。また細胞の有効性を評価するための免疫不全疾患モデル動物に関する基礎的データを収集し、ガイドラインにおける考え方を整理した。
- ・ ES 細胞製品の特性解析、品質管理と非臨床安全性試験の枠組みについて、推奨すべき試験、実施可能な試験等に基礎的データを収集した。

(平成 26 年度)

- ・ ヒト ES 細胞加工製品中に残存する未分化 ES 細胞に関し、直接的培養増幅による定量的な評価方法を行うことで基礎的データを収集し、ガイドライン策定に向けた考え方を整理した。
- ・ 治験プロトコル作成において、希少疾患におけるヒストリカルデータをどのように活用していくかを検討した。

(平成 27 年度)

- ・ ノードマウス用いた 16 週間の造腫瘍性試験の有用性に関する情報収集および、基礎的データを入手し、ガイドライン策定にむけた枠組みの整理を行った。
- ・ 同時にヌードラットを用いて治験時と同様の投与経路による 12 週間の造腫瘍性試験について検討した。

(平成 28 年度)

- ・ ドナーの体外受精余剰胚より樹立された ES 細胞に由来するバンクの生物由来原材料基準への適合性について情報収集を行った。
- ・ 製品規格を満たす最終製品を安定的に製造可能であることを、複数回の製造を繰り返すことで担保することが必要であることを確認した。
- ・ 治験の実施にあたっては、PMDA からの助言を反映した治験実施計画修正案を作成し、再度、治験実施計画に関する対面助言を実施し、治験実施計画に対して基本的な合意を得ることが必要であるということを確認した。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 26 年度)

- ・ 平成 24 年度に開始したガイドライン等の策定に必要な試験・研究の成果を踏まえたヒト ES 細胞加工製品の評価指標 (ガイドライン) (案) の草稿を作成した。ガイドライン (案) について意見を聴くため、ワーキンググループを設立した。

(平成 27 年度)

- ・ ES 細胞製剤ガイドライン案を作成することを目的として、専門分野の有識者へのヒアリング及び H27 年度 3 回 (4 月、8 月、11 月) の ES 細胞製剤ガイドラインワーキング・グループ会議を開催した。

- ・ 第2回 ES 細胞製剤ガイドラインワーキング・グループ会議において、ES 細胞製剤ガイドライン素案を提示した。第3回のグループ会議における ES 細胞製剤ガイドライン素案に対する各委員の意見を最終的に取り纏め、それを反映したガイドライン案修正版を作成した。
- ・ 本課題および「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法」（代表研究機関：阪大大学院医学系研究科，総括研究代表者：澤芳樹）の両研究課題に共通する分担研究として、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）のための未分化・形質転換細胞の検出試験ガイドライン策定合同 WG」（座長：国立医薬品食品衛生研究所 佐藤陽治）を立ち上げ、再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）のための未分化・形質転換細胞の検出試験等、造腫瘍性評価に関連する試験における留意点の検討を行った（10月、1月にWG 会議開催）。

（平成 28 年度）

- ・ PMDA、日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、再生医療学会にガイドライン案修正案を送り、本ガイドライン案ドラフトの内容に関して意見を求め、各団体からのコメントを参考にガイドライン案最終版を作成した。ガイドライン案最終版を厚生労働省に提出した。
- ・ 再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）のための未分化・形質転換細胞の検出試験ガイドライン（案）についての意見募集を実施した。

「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）のための未分化・形質転換細胞の検出試験ガイドライン策定合同 WG」では、前年度までに作成を行った「ヒト細胞加工製品の品質・安全性のための未分化多能性幹細胞検出試験及び形質転換細胞検出試験に関する留意点（案）」の内容を検討するにあたって、パブリックコメントの前段階として、関連業界団体等（日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、日本医療機器テクノロジー協会（MT-Japan）、安全性試験受託研究機関協議会、実験動物中央研究所、日本再生医療学会）に対し意見募集を実施した（回答募集期間：平成 28 年 7 月 7 日から平成 28 年 5 月 13 日まで）。得られた関連業界団体等からの意見を踏まえて、事務局である国立医薬品食品衛生研究所でドラフトの修正を行うとともに、寄せられや意見・質問に対して回答案を作成した。その後、改訂版である『ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験，造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点（案）』および意見・質問への回答案について WG の間でメール審議を行った。審議を経て得られたドラフトについて、ガイドライン（案）最終版として、平成 29 年 1 月 18 日に厚生労働省に提出した。

### 3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

#### (1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・当センターと国立医薬品食品衛生研究所及び PMDA との人材交流により、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した。

(平成 25 年度)

- ・平成 24 年度に引き続き人材交流を実施した。当センターと国立医薬品食品衛生研究所及び PMDA との人材交流により、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した。

(平成 26 年度)

- ・PMDA との人材交流により、ガイドライン案の策定に向けた研究の推進及びガイドライン案作成における様々な助言を受けることができたことで、効率的な研究体制とマネジメント体制を構築できた。

(平成 27 年度)

- ・レギュラトリーサイエンスを踏まえて最先端の技術の安全性と有効性を評価できる人材として、美留町潤一は、厚生労働省関東信越厚生局再生医療等推進室、陰山卓哉は、医薬基盤研創薬支援戦略室にそれぞれ異動することになった。
- ・レギュラトリーサイエンスの知識や経験を得ることによって、規制側の視点を考慮しながら再生医療製品の開発ができる人材が育ちつつある。

(平成 28 年度)

- ・PMDA との人材交流により、ガイドライン案の策定に向けた研究の推進及びガイドライン案作成における様々な助言を受けることができたことで、効率的な研究体制とマネジメント体制を構築できた。また、NIHS との人材交流により、ガイドライン案に盛り込む要素技術の情報共有が可能な体制を構築できた。人材交流により、産業界の視点、研究者の視点、規制当局の視点等の様々な角度から議論を重ねることができた。これらにより、ヒト多能性幹細胞由来再生医療製品の製品化の促進に寄与した。

#### (2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度) — (平成 28 年度)

- ・本交流事業により、産業界の視点、研究者の視点、規制当局の視点等の様々な角度から議論を重ねることができる。双方の理解が深まった。
- ・NCCHD→PMDA：平成 24 年 10 月 1 日より、美留町潤一（特任常勤）および福原康之（特任非常勤）を PMDA に派遣した。PMDA では医薬品医療機器等法施行の

動向を把握でき、また相談業務を通じて、審査員がどのように提出資料を読み考えるかを経験することで、ヒト ES 細胞加工製品の開発における薬事戦略相談を効率的に実施することができた。また、平成 26 年 5 月より PMDA に派遣した神崎誠一（特任非常勤）においても、PMDA での業務により、再生医療等製品のレギュラトリーサイエンスの知識や経験を、ヒト ES 細胞加工製品の製造および品質管理ガイドライン案の作成等に反映させている。これらの経験は、人材交流事業の大きな成果といえる。

- ・ PMDA→NCCHD : NCCHD で開催される本研究のミーティングについて、平成 24 年 10 月 1 日より、陰山卓哉が参加し、ヒト ES 細胞加工製品の製造に用いる原材料に関する規制について、実際の製造現場ではどのような対応を取る必要があるか、学ぶことが出来た。また、平成 25 年 10 月より、丸山良亮が参加し、品質管理、非臨床安全性試験について、開発者と実施計画を検討し、再生医療等製品の開発に係る課題及び対処方法について、学ぶことが出来た。平成 27 年 10 月より藤田理恵が参加し、ヒト多能性幹細胞由来再生医療製品に対するガイドライン案作成への助言を得た。また、基礎研究所では経験の乏しい最終製品の製剤化に関して薬事的な観点を学んだ。これらの経験は、審査・相談業務に活かせる。
- ・ NCCHD→NIHS : 平成 24 年 10 月 1 日より田埜慶子を、平成 27 年 4 月より中島啓行を NIHS に派遣した。NIHS では、分担研究者である佐藤陽治部長の元、ヒト ES 細胞加工製品での造腫瘍性評価法に活用できるヒト多能性幹細胞由来再生医療製品の造腫瘍性評価法を開発し、ヒト ES 細胞加工製品の安全性評価及びガイドライン案の作成に役立てた。

#### 4. その他（論文等を含む）

##### 【本研究事業の成果】

Akutsu H, Nasu M, Morinaga S, Motoyama T, Homma N, Machida M, Yamazaki-Inoue M, Okamura K, Nakabayashi K, Takada S, Nakamura N, Kanzaki S, Hata K, Umezawa A. In vivo maturation of human embryonic stem cell-derived teratoma over time. *Regenerative Therapy*. 5:31-39, 2016.

Akutsu H, Machida M, Kanzaki S, Sugawara T, Ohkura T, Nakamura N, Yamazaki-Inoue M, Miura T, Vemurib MC, Rao MS, Miyado K, Umezawa A. Xenogeneic-free defined conditions for derivation and expansion of human embryonic stem cells with mesenchymal stem cells. *Regenerative Therapy*. 1:18-29, 2015.

Tano K, Yasuda S, Kuroda T, Saito H, Umezawa A, Sato Y. A novel in vitro method for detecting undifferentiated human pluripotent stem cells as impurities in cell therapy products using a highly efficient culture system. *PLoS One*. 9(10):e110496, 2014.

##### 【本研究の直接の成果ではないものの、関連のある論文】

Nasu M, Takayama S, Umezawa A. Endochondral ossification model system: designed cell fate of human epiphyseal chondrocytes during long-term implantation. *J Cell Physiol*.

230(6):1376-1388, 2015.

Higuchi A, Ling QD, Kumar SS, Munusamy MA, Alarfaj AA, Chang Y, Kao SH, Lin KC, Wang HC, Umezawa A. Generation of pluripotent stem cells without the use of genetic material. *Lab Invest.* 95(1):26-42, 2015.

Migita O, Maehara K, Kamura H, Miyakoshi K, Tanaka M, Morokuma S, Fukushima K, Shimamoto T, Saito S, Sago H, Nishihama K, Abe K, Nakabayashi K, Umezawa A, Okamura K, Hata K. Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women. *J Hum Genet.* 59(6):326-331, 2014.

Toyoda M, Umezawa A. Stem cells bond our organs/tissues and engineering products. *Circ J.* 78(7):1582-1583, 2014.

Kami D, Watakabe K, Yamazaki-Inoue M, Minami K, Kitani T, Itakura Y, Toyoda M, Sakurai T, Umezawa A, Gojo S. Large-scale cell production of stem cells for clinical application using the automated cell processing machine. *BMC Biotechnol.* 13:102, 2013.

Higuchi A, Ling QD, Chang Y, Hsu ST, Umezawa A. Physical cues of biomaterials guide stem cell differentiation fate. *Chem Rev.* 113(5):3297-3328, 2013.

Hiura H, Toyoda M, Okae H, Sakurai M, Miyauchi N, Sato A, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Nishino K, Umezawa A, Arima T. Stability of genomic imprinting in human induced pluripotent stem cells. *BMC Genet.* 14:32, 2013.

Nishijima Y, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Sugiyama T, Miyazawa M, Muramatsu T, Nakamura K, Narimatsu H, Umezawa A, Mikami M. Glycan profiling of endometrial cancers using lectin microarray. *Genes Cells.* 17(10):826-836, 2012.

Higuchi A, Ling QD, Hsu ST, Umezawa A. Biomimetic cell culture proteins as extracellular matrices for stem cell differentiation. *Chem Rev.* 112(8):4507-4540, 2012.

Suzuki S, Muneta T, Tsuji K, Ichinose S, Makino H, Umezawa A, Sekiya I. Properties and usefulness of aggregates of synovial mesenchymal stem cells as a source for cartilage regeneration. *Arthritis Res Ther.* 14(3):R136, 2012.

Nakamura N, Saeki K, Mitsumoto M, Matsuyama S, Nishio M, Saeki K, Hasegawa M, Miyagawa Y, Ohkita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Akutsu H, Umezawa A, Yuo A. Feeder-free and serum-free production of hepatocytes, cholangiocytes, and their proliferating progenitors from human pluripotent stem cells: application to liver-specific functional and cytotoxic assays. *Cell Reprogram.* 14(2):171-185, 2012.

Sugawara T, Nishino K, Umezawa A, Akutsu H. Investigating cellular identity and manipulating cell fate using induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 3(2):8, 2012.

#### 【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中2. 及び3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。