



第22回日本再生医療学会総会
令和5年3月23日, 京都

特別企画2

ヒト細胞加工製品の品質・非臨床安全性試験法の開発と標準化

—細胞加工製品の腫瘍形成リスク評価に関する官民共同研究の成果を足掛かりとして—

MEASURE2: 概要説明

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

第22回日本再生医療学会総会

筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：佐藤 陽治

演題発表に関連し、
開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

まず初めに謝辞

- 第22回日本再生医療学会総会 会長の高橋淳先生、総会実行委員会の皆さま
- 再生医療イノベーションフォーラム多能性幹細胞安全性評価委員会(FIRM-CoNCEPT)のメンバー企業の皆様
- MEASURE 1/2 にご参加・ご協力くださった、日本安全性試験受託研究機関協議会の会員企業及びその他の国内企業の皆様
- HESI CT-TRACSの共同研究にご参加くださった海外企業・アカデミアの皆様
- MEASURE 1の調査・インタビューにご協力くださいました有識者の先生方
- 再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)の事務局の皆様
- AMED 規制科学推進課／再生医療研究開発課の皆様
- PMDA 再生医療製品等審査部の皆様
- 厚生労働省 医療機器審査管理課の皆様
- 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部の皆様



に心から御礼申し上げます

「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」



厚生労働省
薬生機審発0627第1号通知, 令和元年6月27
日

- 目次
1. はじめに
 2. 本文書の位置づけ
 3. 用語の定義
 4. 一般的留意点
 5. ヒトES/iPS細胞加工製品のための造腫瘍性関連試験
 - 5.1. 原料・原材料の品質特性解析のための造腫瘍性試験
 - 5.2. 中間製品又は最終製品の造腫瘍性細胞の定量のための試験
 - 5.2.1. 中間製品・最終製品の未分化多能性幹細胞検出試験
 - 5.2.1.1. *in vitro*試験
 - 5.2.1.2. *in vivo*試験
 - 5.2.2. 中間製品・最終製品の形質転換細胞検出試験
 - 5.2.2.1. *in vitro*試験
 - 5.2.2.2. *in vivo*試験
 - 5.3. 最終製品細胞のヒトでの生着部位での腫瘍形成能を評価するための試験
 - 5.3.1. 試験動物の選択
 - 5.3.2. 対照細胞の選択
 - 5.3.3. 試験動物の数
 - 5.3.4. 細胞投与の部位と投与細胞の数および態様
 - 5.3.5. 観察期間
 - 5.3.6. 投与部位の観察
 - 5.3.7. 投与部位の病理学的評価
 - 5.3.8. 結果の解釈
 6. ヒト体細胞／体性幹細胞加工製品のための造腫瘍性関連試験
 - 6.1. 原料・原材料の品質特性解析のための造腫瘍性試験
 - 6.2. 最終製品のための造腫瘍性関連試験の留意点
 7. 遺伝的安定性に関する一般的留意点
- 参考文献
- 表1 残存する未分化iPS/ES細胞の検出法の詳細
- 表2 混入する形質転換細胞の検出法の詳細
- 参考情報(各種試験法プロトコール)

先端医療(再生医療等)の実用化に必要なこと

**「評価法の再現性・汎用性を知る」
(標準プロトコールを共有する)**

MEASURE: 我々の研究目的

細胞加工製品のリスクのうち特に、**腫瘍形成(造腫瘍性)リスク**の評価に焦点を当て、**官民共同のチーム**により

- ① 腫瘍発生リスクを惹起するハザードとその評価の考え方を、国内外動向を踏まえつつ整理するとともに、
- ② 造腫瘍性関連試験法について、標準プロトコールを作成し、多施設において比較・検証することにより、

当該**試験法の有用性・再現性を明らかにする**とともに、

その結果をもとに**国際的枠組みにおいて提言を行い、国際標準化を図る**。

なおこれと並行して、造腫瘍性評価に関連したオープン・イシューとして残されている課題である

- ③ **投与後の製品由来細胞の「体内動態評価」**について、

考え方を整理し先導的に国内外に提示することにより、**国際協調の素地の醸成を図る**。

MEASURE: 研究体制

“MEASURE”

Multisite **E**valuation Study on **A**nalytical Methods for Non-clinical **S**afety Assessment of h**U**man-derived **RE**generative Medical Products

ヒト由来再生医療等製品の非臨床安全性評価のための分析法に関する多施設検証研究

MEASURE 1 (第1期:2016-2019年度), MEASURE 2 (第2期:2020-2022年度)

“FIRM-CoNCEPT”

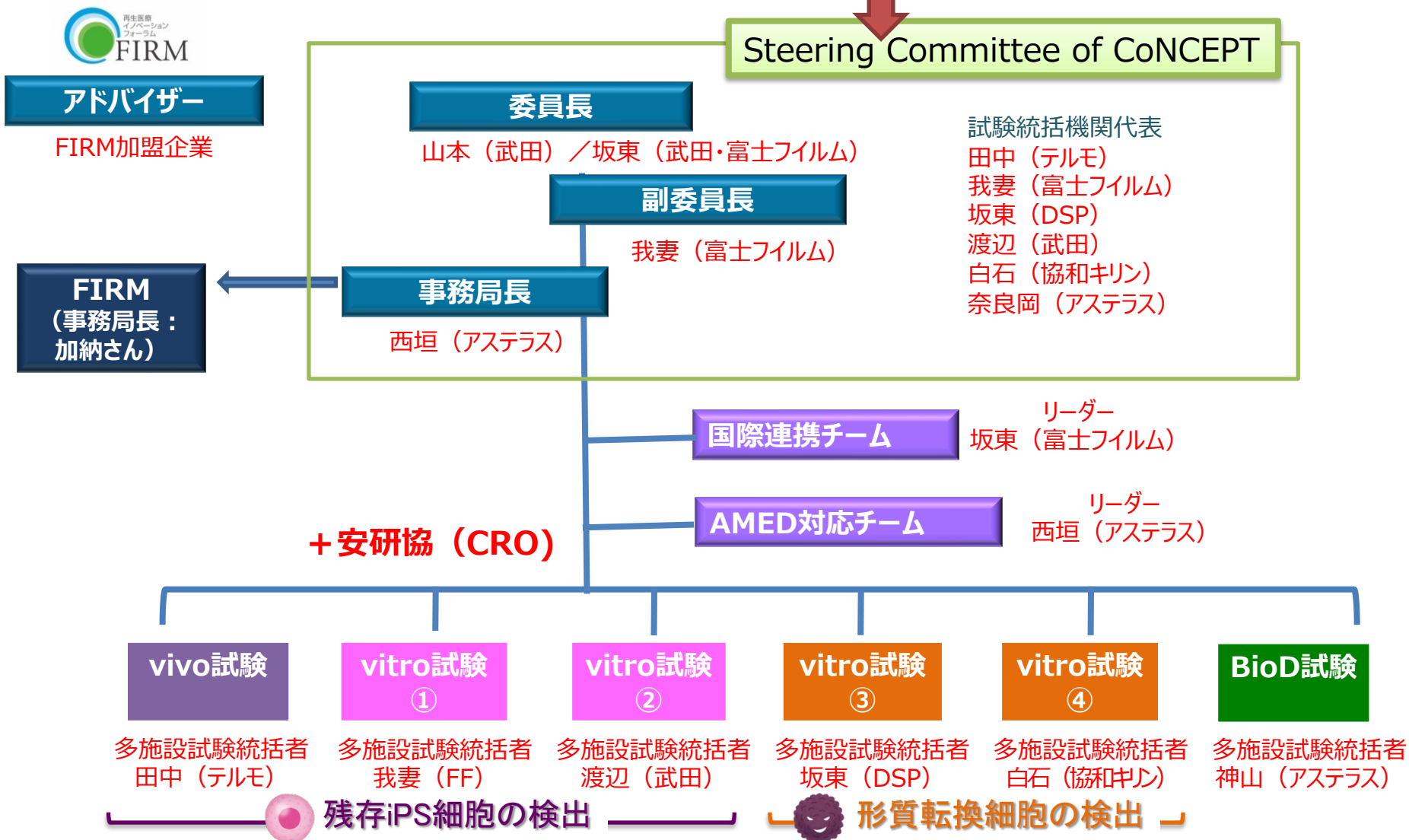
Committee for **N**on-**C**linical Safety **E**valuation of **P**luripotent Stem Cell-derived Product**I**,
Forum for **I**nnovative **R**egenerative **M**edicine

MEASURE1 (2016-2019年度)実験コンソーシアム組織図

(リーダーのみ記載)



AMED研究課題 研究開発代表者：佐藤陽治・・・研究総括、各試験の技術指導／予備予備条件検討、国際連携



MEASURE1 での研究成果

Cytotherapy, 2019; 21: 1095–1111



International Society
ISCT
Cell & Gene Therapy

REVIEW

Cytotherapy 2019;21:1095-1111.

Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider

Y. SATO¹, H. BANDO^{2,*}, M. DI PIAZZA³, G. GOWING⁴, C. HERBERTS^{5,†}, S. JACKMAN⁶,
G. LEONI⁷, S. LIBERTINI⁸, T. MACLACHLAN⁹, J.W. MCBLANE¹⁰,
L. PEREIRA MOURIÈS¹¹, M. SHARPE⁷, W. SHINGLETON^{12,†}, B. SURMACZ-CORDLE⁷,
K. YAMAMOTO¹³ & J.W. VAN DER LAAN^{5,*}

[医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMIDRS, 51(5), 256 ~ 262 (2020)]

総説

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2020;51:256-262.

ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品開発における
造腫瘍性評価に関する日米欧三種の規制の状況

我妻 昭彦^{1,†}, 渡辺 武志², 穂谷 高敏³, 福原 良文⁴, 安田 智⁵, 佐藤 陽治⁵

TOPICS

再生医療 2019;18:328-337.

ヒト人工多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関して
品質評価・非臨床評価の観点から考慮すべきポイント

Points to Consider for the Quality/Nonclinical Assessment of Tumorigenicity in Cell
Therapy Products Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells

坂東 博人¹⁾, 佐藤 陽治²⁾, 吉田 俊彦³⁾, 柴田 孝⁴⁾, 下山 敦子⁴⁾, 藤井麻衣子⁵⁾,
久保田幸治⁶⁾, 佐藤 卓朋⁷⁾, 秋吉竜太郎⁷⁾, 辻本 伸治⁸⁾, 安武 幹智⁹⁾,
下野 知性¹⁰⁾, 國里 篤志¹¹⁾, 渡辺 夏巳¹²⁾



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

CYTOTHERAPY

journal homepage: www.isct-cytotherapy.org

International Society
ISCT
Cell & Gene Therapy

FULL-LENGTH ARTICLE

Regulatory Policies

Cytotherapy 2021;23:176-183.

Multisite studies for validation and improvement of a highly efficient
culture assay for detection of undifferentiated human pluripotent stem
cells intermingled in cell therapy products

Takeshi Watanabe^{1,2,*}, Satoshi Yasuda³, Shinji Kusakawa³, Takuya Kuroda³,
Mayumi Futamura^{2,4}, Mitsuhide Ogawa^{2,5}, Hidemi Mochizuki^{2,6}, Eri Kikkawa^{2,7},
Hatsue Furukawa^{2,8}, Masato Nagaoka^{2,9}, Yoji Sato³



JSRM

Contents lists available at ScienceDirect

Regenerative Therapy

Review

Biodistribution studies for cell therapy products: Current status and
issues

Yoshiteru Kamiyama^{a,*}, Yoichi Naritomi^a, Yuu Moriya^b, Syunsuke Yamamoto^b,
Tsukasa Kitahashi^c, Toshihiko Maekawa^c, Masahiro Yahata^d, Takeshi Hanada^c,
Asako Uchiyama^e, Akari Noumaru^e, Yoshiyuki Koga^e, Tomoaki Higuchi^b, Masahiko Ito^f,
Hiroyuki Komatsu^g, Sosuke Miyoshi^g, Sadaaki Kimura^g, Nobuhiro Umeda^g, Eriko Fujita^g,
Naoko Tanaka^h, Taku Sugita^b, Satoru Takayamaⁱ, Akihiko Kurogi^h, Satoshi Yasuda^h,
Yoji Sato^h

Regenerative Therapy 2021;18:202-216.

その他にも

投稿準備中の論文あり
(各分析法バリデーション結果)

国際連携のもとに細胞加工製品の腫瘍発生リスクとその評価のグローバルな考え方を整理した
ポジションペーパーを発表すると共に、海外に先んじて造腫瘍性・体内動態評価に関する調査
研究と試験法の多施設比較・検証を実施した。

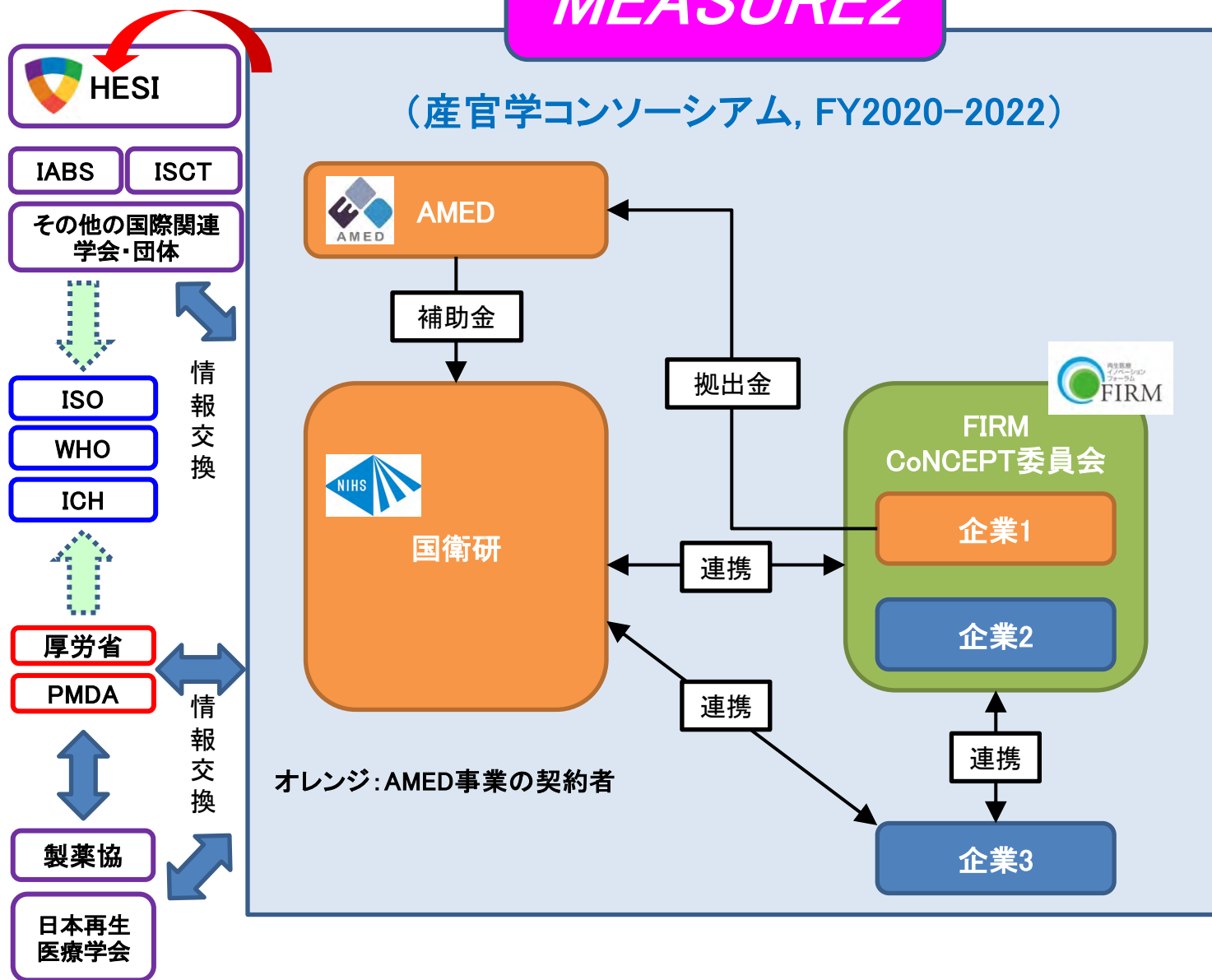
MEASURE1 終了時に残された課題

- MEASUREで検証した試験法の国際標準化を目指すには、国内だけではなく海外の試験研究機関と共同した体制を新たに構築し、同一プロトコールによる試験法の性能評価を参画機関で実施し、有用性を確認・共有する必要がある。
- また、これまで多施設で検証を進めてきた造腫瘍性試験法と体内動態評価試験法においても科学的に改善が期待される課題が残されており、その解決に向けて早急に取り組むべきである。
- 造腫瘍性との関連が示唆されている細胞加工製品における遺伝的不安定性の評価方法は未だ確立しておらず、その考え方を整理して国内外に提示し、国際協調の素地の醸成を図る必要がある。

HESI CT-TRACS国際実験コンソーシアム

MEASURE2

(産官学コンソーシアム, FY2020-2022)



MEASURE

(Multisite Evaluation Study on Analytical Methods for Non-clinical Safety Assessment of Human-derived Regenerative Medical Products)

企業1

試験統括機関

- 富士フイルム株式会社
- 住友ファーマ株式会社
- 武田薬品工業株式会社
- テルモ株式会社
- アステラス製薬株式会社

企業2

研究協力者

- 株式会社エスアールエル
- 第一三共株式会社
- 株式会社ヘリオス
- iHeart Japan株式会社
- Minaris Regenerative Medicine株式会社
- 新日本科学株式会社

研究補助者

- 横河電機株式会社

企業3

FIRM会員以外の研究協力者および研究補助者(主にCRO)

NGOs / Consortia:



European infrastructure for translational medicine



CT-TRACS Members

HESI (2022 data)

Universities/ Research Centers:



Memorial Sloan Kettering Cancer Center



The University of Sheffield.



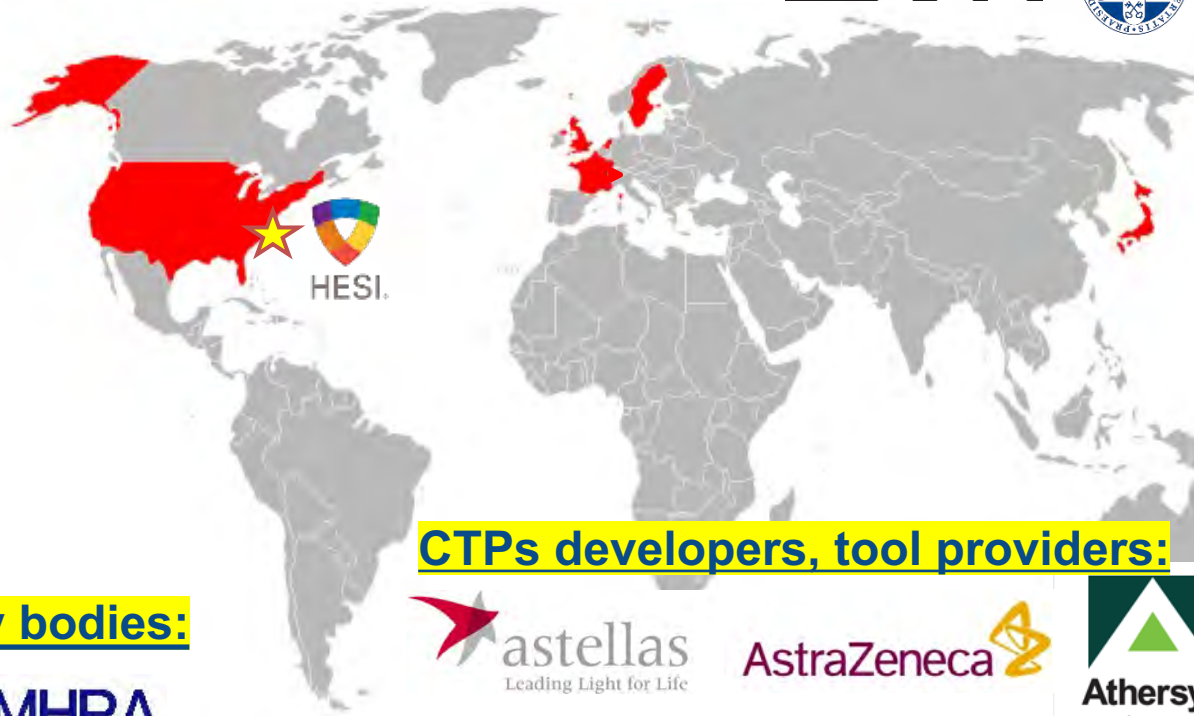
Universiteit Leiden



WAGENINGEN UNIVERSITY & RESEARCH



THE UNIVERSITY OF SYDNEY



>100 Participants

>30 Organizations

Government & Regulatory bodies:



National Institutes of Health



CTPs developers, tool providers:



Courtesy of Dr. Lucilia Mouriès, HESI

MEASURE2での研究項目



細胞加工製品における造腫瘍性ハザード検出試験法の**国際標準化**と**アプリケーションの拡大**

1. 国際コンソーシアム活動を通じた造腫瘍性ハザード検出試験法の性能評価

岡村 愛
(富士フイルム)
安田 智
(国立医薬品食品衛生研究所)

坂東清子
(住友ファーマ)

2. in vitro未分化多能性細胞検出試験法の技術的改善・改良および多施設検証

3. in vitro形質転換細胞検出試験法の技術的改善・改良および多施設検証

渡辺武志
(武田薬品工業)

神山佳輝
(アステラス製薬)

4. 細胞体内動態評価試験法の技術開発および多施設検証

田中直子
(テルモ)

5. 遺伝的不安定性試験法の調査研究



- 国内で開発される細胞加工製品の国際展開の効率化
- 製品開発における国際的技術優位性の獲得
- 国際ガイドライン作成におけるイニシアチブ獲得

科学的で合理的な再生医療等
製品の開発及び実用化の促進

特別企画2での議論のポイント

- 各種造腫瘍性評価の**試験法の標準化**に向けた課題
- 今回検討された各種造腫瘍性評価の**試験法を**、実際のiPS細胞加工製品の開発において、**どのように活用していくべきか？**
 - それぞれの試験は**どの開発ステージでの実施が有用・有効か？**
 - 製造にもバラツキが指摘されている再生医療等製品の場合には、**バッチ毎の造腫瘍性評価が必要か？**
- **遺伝的不安定性評価のガイドライン**等の作成の必要性は？
- CoNCEPT/MEASUREの**今後の活動は？**



**5名の演者らによる話題提供のあと、
活発なご討論、よろしくお願ひいたします**

