

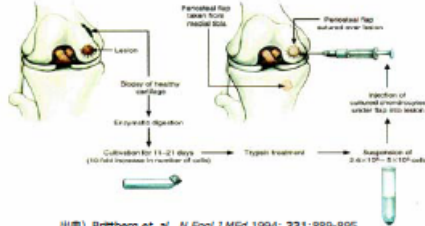
自家培養軟骨ジャックの品質・安全性確保における チャレンジと製造販売承認

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

島 賢一郎

開発の背景

【細胞・組織加工製品による軟骨欠損の治療】
・Brittbergらが自家培養軟骨細胞移植による軟骨欠損の治療法を報告（1994年）。



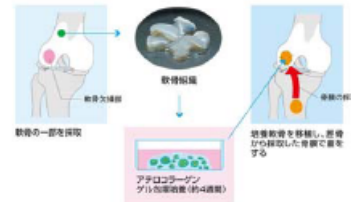
画期的な方法であったが、軟骨細胞を単層培養した後に懸濁液として注入するため、
・軟骨細胞の脱分化
・軟骨細胞の偏在
・骨膜パッチからの軟骨細胞の漏出が懸念された。

出典) Brittberg et. al., *N Engl J Med* 1994; 331:889-895

米国・Genzyme社 (Carticel®, 1997年FDA承認)、
韓国・Cellontech社 (Chondron™, 2001年KFDA承認)、
ベルギー・TiGenix NV社 (ChondroCelect™, 2009年EMEA承認)
などが製品化。

自家培養軟骨 ジャック®の開発

【三次元培養による自家培養軟骨の開発】
・広島大学 越智教授らがBrittbergらの自家培養軟骨細胞移植の欠点を改善。



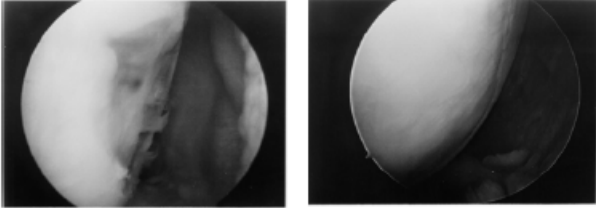
患者から採取した健康な軟骨組織から分離した軟骨細胞を、医療機器として承認されているアテロコラーゲンに包埋して培養し、患者自身に適用する。

当社が広島大学から技術移管を受け、JSTとともに共同開発。日本発の自家培養軟骨である。

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

島根医大における臨床研究 (術後2年以上のフォロー成績, 25膝)

Lysholm score : 術前 70.6 → 術後 96.7
関節鏡による術後検査 : 96%がexcellent/good

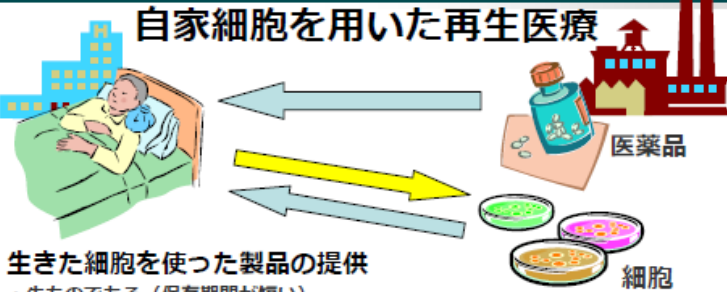


術前 術後2年目

Ochi M. et al., JBJS, 2002.

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 3

自家細胞を用いた再生医療



生きた細胞を使った製品の提供

- ・生ものである (保存期間が短い)。
- ・バラツキが生じる。
- ・出荷時の状態と使用時の状態が同じでない。
- ・使用経験が浅い (知見が少ない)。

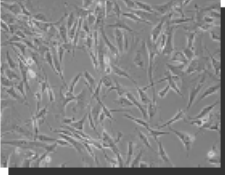

患者さん自身の組織から作られた製品の提供

- ・完全なオーダーメイドである。
- ・往復の輸送が必要となる。
- ・製造の待ち時間が生じる。
- ・原材料が均一でない。
- ・不適合品を安易に捨てることができない。
- ・そもそも製造中の半製品は誰のもの？

再生医療製品の安全性と有効性


何をもちて安全とするか

- ・病原性微生物など感染因子は含まれていないか。
- ・アレルギーなど予期せぬ免疫反応を惹起しないか。
- ・移植後の変異原性・造腫瘍性はないか。

何をもちて有効とするか

- ・その治療法は有効か
- ・つくられたその製品は有効か



J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

自家細胞を用いた再生医療製品開発のために

- ① (研究用) 細胞のセルバンク構築
- ② 培養法の標準化
- ③ 製品の特性解析
- ④ 安全性と有効性の規格の設定
- ⑤ 製品パッケージと輸送システムの開発
- ⑥ GMP 適合施設の建設

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 6

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

ジャック承認審査を通じた課題

- 研究開発上の課題
 - 研究用組織の確保
 - 動物実験
- 原材料調達
 - 医薬品 VS 試薬
 - 理化学機器の品質
- 臨床試験

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 7

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

研究開発上の課題

- 研究用組織の確保
 - 正常組織が入手困難
 - 特性解析データ取得が困難

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 8

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

研究開発上の課題

- **動物実験**
 - 動物細胞での移植組織作製が困難
 - ヒト細胞と比較して動物細胞の長期培養が困難である。
 - ヒト細胞と動物細胞で特性が異なり品質規格が異なる。
 - 動物での安定的な移植が困難
 - 移植後、安静に保つことが難しい。
 - 移植組織（細胞）が脆弱であることが多い。
 - 定量的評価方法が定まっていない
 - GLP等、データの信頼性保証が容易でない

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 9

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

原材料調達

- **医薬品 VS 試薬**
 - 安全性確保の観点から医薬品を使用することが望ましいが、製造元からの情報開示が得られないことが多い。
(承認取得後の原材料変更情報も同様)

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 10

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

原材料調達

- **試薬・理化学機器の品質**
 - 培養に供する培養液のほとんどは試薬であり培養機器はすべて理化学機器である。

Copyright Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved. 11

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

臨床試験

- 比較試験を実施しにくい
 - 健常者からの組織採取が困難である。
 - 治療を望んでいる患者へのプラセボ投与・手術も現実的でない（従来の方法では治らないと説明を受けていることが多い）。
- 従来の方法では治療が期待できない疾患を対象とする医療とされている
 - 対照群としての治療をどう設定すべきか（現在の標準的治療をどこにおくか）。
- 医療機器であるため、医師の使用法に大きく影響を受ける
 - 当該治療に対する医師の理解度が異なり、標準的治療レベルを設定しにくい（おそらく上市してから治療技術が進歩することとなる）。
- 再生医療リスク（感染性因子、造腫瘍性、アレルギーなど）にまつわる安全性評価について当該臨床試験では判断しにくい。
 - 通常の医薬品と異なり、再生医療製品では臓器の急性・亜急性変化は想定しにくい。
 - 理論的に長期フォローアップが必要な項目をどう考えるか。
- 有効性の定量的評価指標が定まっていない。
- 種々の品質規格の設定に対して、臨床試験データが反映しにくい
 - 量的考察など、品質規格の設定根拠を得にくい。

12

J-TEC 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング





- わが国の実情に合致した制度設計
- **カギとなる考え方**の共有化と
それに基づいたガイドラインの提案

Key Point

- ・ 医療 医師の専業から企業との共同作業へ
- ・ 薬事法と医療法・医師法との狭間を埋めるために



13

M E M O