



平成26年3月6日

第13回日本再生医療学会総会 (SY-23-4)

再生医療等製品の品質・安全性確保のための 技術的課題

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化 における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料・材料に関する留意点の明確化

- 改正薬事法案(平成25年11月20日成立)

- … 「再生医療製品」が「遺伝子治療薬」とともに医薬品・医療機器から独立し、第3の 카테고리 「再生医療等製品」として切り出される

- ヒトや動物に由来する成分を含む原材料等を使用した再生医療製品を製造・販売する場合

[現行薬事法下]

ヒトや動物に由来する成分は生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)を満たすことが必要

- 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG

- … 再生医療等製品の製造に用いられる、ヒト又は動物に由来する成分を含む原材料等の現状に関して情報収集し、これら原材料等が満たすべき基準のあり方についての検討を行う

厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証」

[総括研究代表者]

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授)

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG

[研究分担者・WG代表]

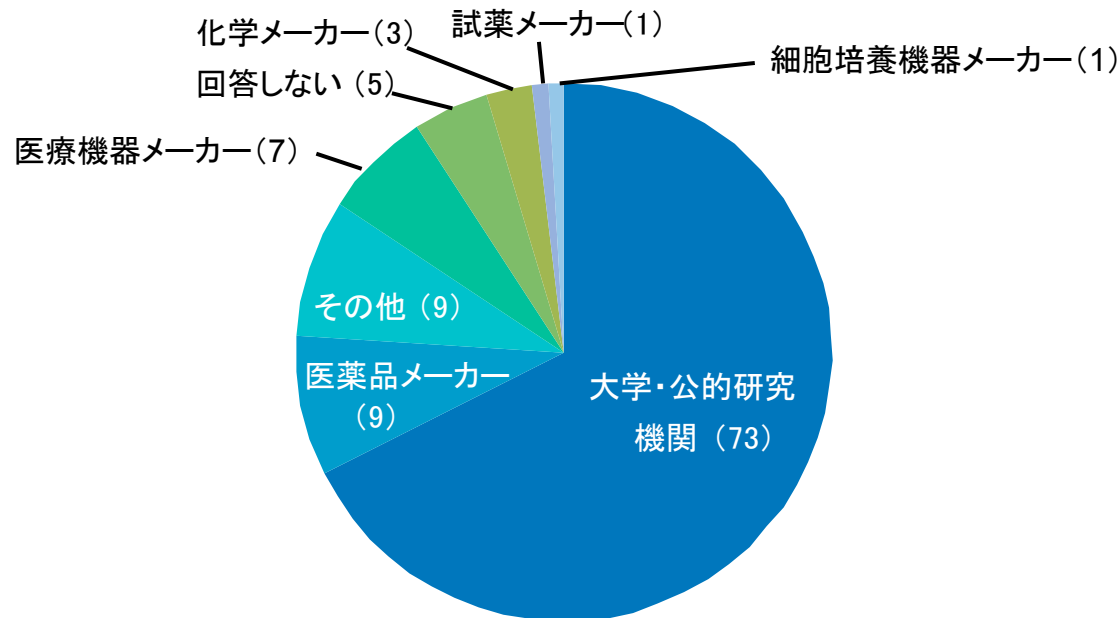
佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長)

[WGメンバー]

阿曾沼慎司 (京都大学iPS細胞研究所 顧問)
梅澤 明弘 (国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖・細胞医療研究部 部長)
岡田 潔 (大阪大学医学部附属病院 特任講師)
岡田 義昭 (埼玉医科大学病院 輸血・細胞移植部 部長)
小澤 敬也 (自治医科大学内科学講座 血液学部門 教授)
片倉 健男 (国立医薬品食品衛生研究所 スーパー特区対応部門 特任研究員)
澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授)
杉浦 亙 (独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長)
松山 晃文 ((公財) 先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室 室長)
宮田 俊男 (京都大学 臨床研究総合センター 非常勤講師)
山口 佳之 (川崎医科大学 臨床腫瘍学教室 教授)
大和 雅之 (東京女子医科大学大学院医学研究科 再生医工学分野 教授)
脇田 隆宇 (国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長)

再生医療等製品・臨床研究等において使用している 培地および試薬に関するアンケート

- 依頼先：関連学会・業界団体を通じ、大学・研究機関・企業等に依頼
- 調査項目：「生物由来原料基準」の認知度、生物由来原料の使用状況、
生物由来原料の安全情報の把握状況、要望・意見、など
- 募集期間：2013年8月20日～9月27日
- 総回答数： 108



『再生医療等製品原料基準』の策定の上で考慮すべき点(1)

- 動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例;フィーダー細胞)について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。
- BSEに関し、2013年5月のOIE(国際獣疫事務局)の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。
- 動物由来の材料等のうち、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるもの(例:インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ産生菌の培養に使われる動物由来ペプトン)について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。
- 原材料を作製する作業の経過については、情報の入手が困難である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、トリプシンなど元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。

『再生医療等製品原料基準』の策定の上で考慮すべき点(2)

- 自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。
 - ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等(TGF- β 等)について、原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難な場合がある。
 - 薬事法改正により、血液製剤以外の目的でも採血が可能となるが、採血方法に関する規定については、主に輸血用血液製剤のために定められたものである。
 - 薬事法で承認された製品を使う場合(例えばヒトアルブミンなど)は、当該製品の使用量が承認の用法用量の範囲内と想定されれば、生物由来原料基準に適合しているものと見なしてよい？
 - H21.3.27審査管理課長事務連絡で示してきた原料・材料の遡りの範囲の明確化
- 平成25年度末に報告書を、厚労省審査管理課に提出
(報告書: <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>)
 - 年度明けにパブコメ案公表を目指す

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言(例)

＜問題点＞

動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例;フィーダー細胞)について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。

＜対応策＞

- 動物細胞組織由来の材料(ここでは、動物細胞組織製品の本質となる動物細胞をいうものではなく、人細胞組織製品を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。)のうち、使用実績(国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化)があり、かつ、セルバンクを構築するものについては、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、生物由来原料基準にあるような、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性の要件、および記録と保存の要件は適用しないこととする。
- 当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、健康であることについては、一般に利用可能な情報(各国の食用の国家検疫やSPF等)により確認できることとする。

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言(例)

＜問題点＞

遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるセルバンク又は細胞等の培地中の成分を作製するための原材料(例えば、インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ等の成分を産生する菌(産生菌)を培養する際に使われる動物由来ペプトン)について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。

＜対応策＞

- 遺伝子組換え技術や細胞培養技術を利用する際のセルバンクを構築する細胞又は培地成分の由来となる元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報については、セルバンクの解析を徹底することで、生物由来原料基準にあるような、動物の原産地や使用部位等の情報の要件、ドナー動物の適格性の要件、および記録と保存の要件は適用しないこととする。
- 培地成分といった原材料の解析が困難な場合に、原材料そのものではなく製品の製造工程中使用した当該成分を含む培養上清をサンプルとしてウイルスの確認(ICH-Q5Aに記載の*in vitro*試験及び*in vivo*試験)を行うことで、原材料の製造工程でウイルスの混入がないことの確認として差し支えないことを運用上明確にする。

再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化における主な技術的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の重要品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

ヒトES/iPS細胞加工製品の 造腫瘍性に関する2つの課題

- **量的問題**

最新の方法を用いても、 $1/10^5$ 個よりも多い分化細胞中に1個の割合で混入する未分化iPS細胞・造腫瘍性細胞は検出不可。

…しかし、ほとんどのiPS細胞由来移植細胞の臨床適用量は、 10^5 個を遥かに超える。
(例えば、心筋や脊髄の再生を目的とした製品の場合、 $10^7 \sim 10^9$ 個程度必要とされる)

⇒試験方法の改良や結果の解釈の体系化が必要

- **質的問題**

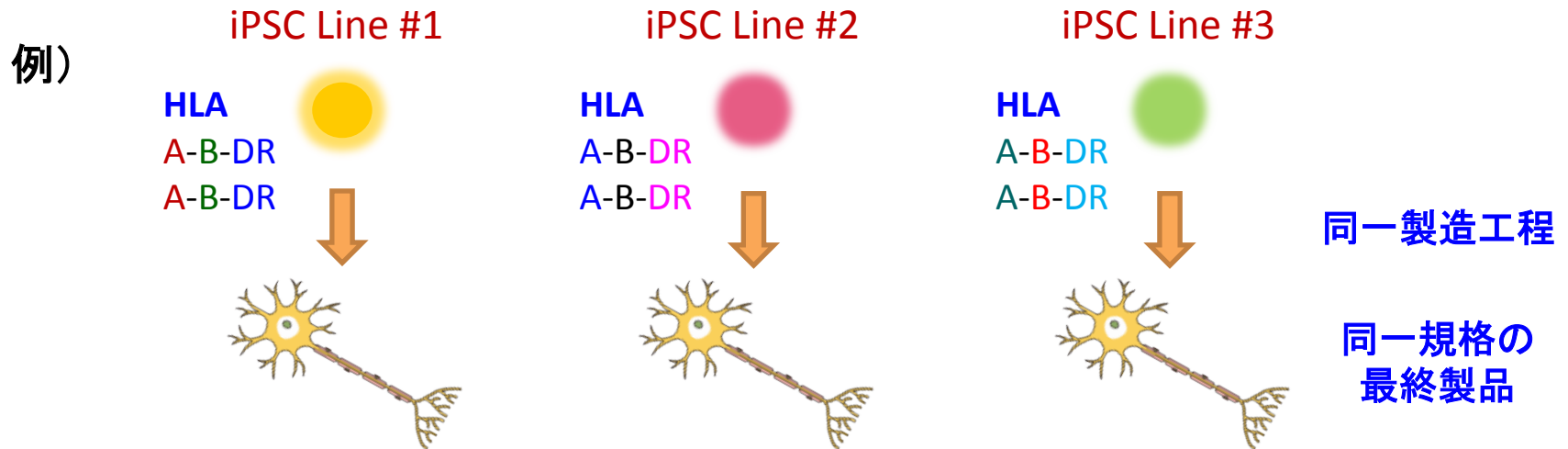
造腫瘍性があったとしても、腫瘍が良性か悪性かで対応が大きく異なる。

⇒悪性腫瘍形成の防止策(原料細胞の選択や製造方法の工夫)が必要

再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の重要品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

同種由来製品での「同等性」の問題



異なるタイプのHLAホモのヒトiPS細胞株に由来する製品はそれぞれ別品目か？
まとめて単独品目として扱うことはできるのか？

- 通常のバイオ医薬品の場合、**出発原料細胞(細胞基材としてのセル・バンク)**が異なれば別品目扱い
⇒ ⇒ ⇒ 2株目以降は「バイオ後続品」として生物学的同等性を示し、個別に承認申請
- 最終製品の**個々の有限な品質特性が同等であることは示せても、細胞全体が同等であることを示すことは非常に困難**

<ヒント?>

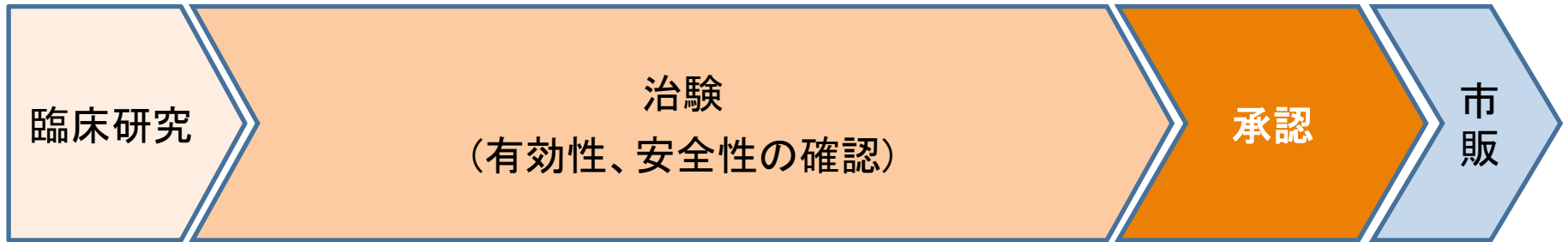
- 米国で承認されているヒト(同種)体細胞由来製品
…セル・バンキング・システムを持つが、細胞自体が有限寿命 = 使いきった時には更新が必要
⇒セル・バンクは既定の品質特性の同等性を示すことにより更新することになっている(但し、工程中に分化誘導無し)
⇒ ⇒ ⇒ **製造工程が長くて複雑な、iPS細胞加工製品に同様の考えを適用できるのか？**

再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化 における主な科学的課題

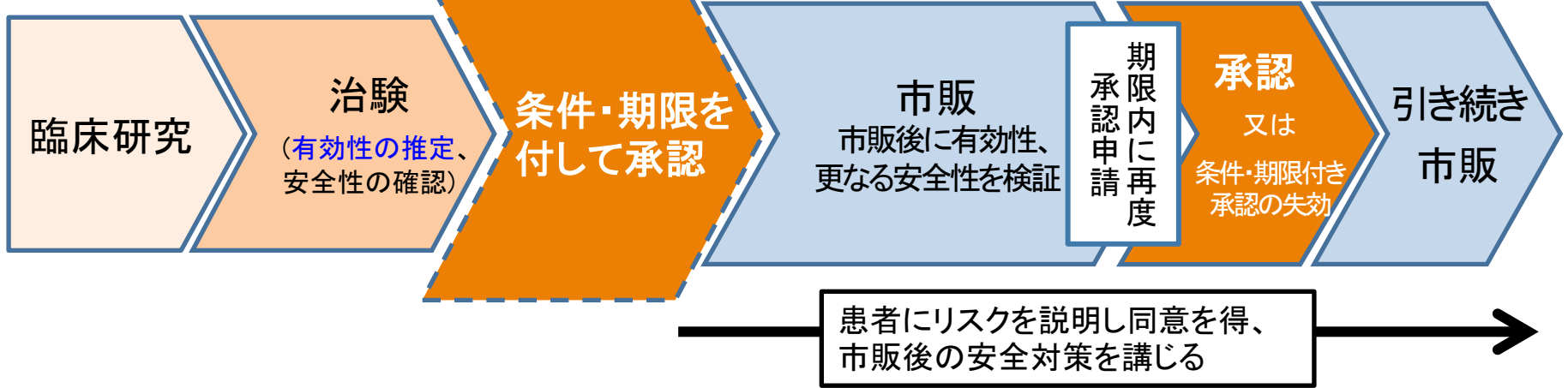
1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の重要品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

【従来までの道筋】



【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】



* 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定

** 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価することが可能

再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

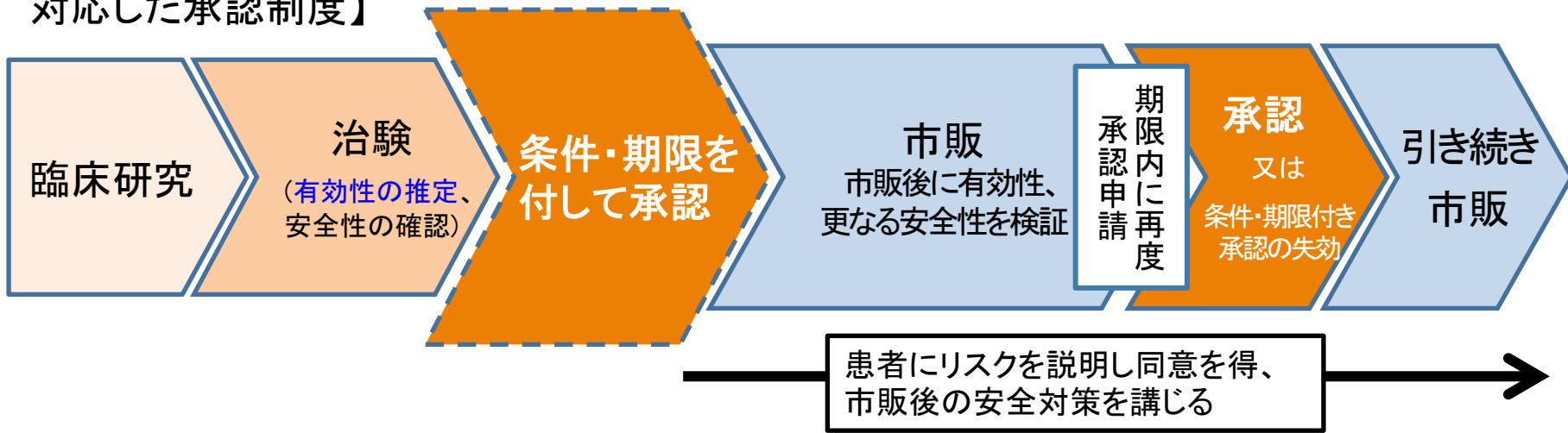
市販後有効性評価

…シングルアーム試験のバイアス等の問題への対策

市販後安全性評価

- …何を「有害事象」とするか？
(製品の多様性が高く、共通の「チェックリスト」を作りづらい)
- …製品の特性による有害事象、製品の不具合による有害事象、不適切使用(未熟な手技)による有害事象…どう区別？

【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】



* 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定

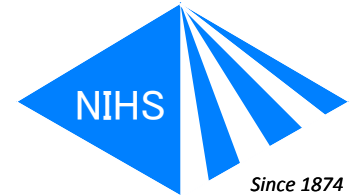
** 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価することが可能

Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>

twitter  @secpscell

