



平成26年7月25日

平成26年度 国衛研シンポジウム

新しい治療法として再生医療を実用化するための 科学的な課題

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

SPECIAL EDITION THE FUTURE OF MEDICINE

Newsweek

Summer 2005

Your Health In the 21st Century

NEW TREATMENTS

For Cancer,
Alzheimer's,
Diabetes &
Depression

PLUS
**PULLOUT
POSTER**
The Science
Of Drugs

With Harvard Medical School



Issue date:
June 20, 2005

PHOTO ILLUSTRATION BY WILLIAM DUKE

THE NEW ERA OF REGENERATIVE MEDICINE

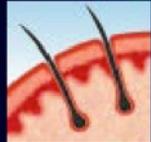
Dozens of biotech companies and university labs are developing ways to replace or regenerate failed body parts. Here are a few of the projects:



BONE

Bone-growth factors or stem cells are inserted into a porous material cut to a specific shape, creating new jaws or limbs. A product that creates shinbones is in clinical trials.

COMPANIES: Creative Biomolecules, Orquest, Sulzer Orthopedics Biologics, Genetics Institute, Osiris Therapeutics, Regeneron.



SKIN

Organogenesis' Apligraf, a human-skin equivalent, is the first engineered body part to win FDA approval, initially for leg

ulcers. Other skins are in the works for foot ulcers and burns.

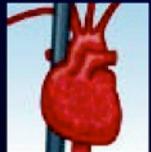
COMPANIES: Organogenesis, Ad-advanced Tissue Sciences, Integra LifeSciences, LifeCell, Ortec International.



PANCREAS

Insulin-manufacturing cells are harvested from pigs, encapsulated in membranes, and injected into the abdomen. The method has been tested in animals and could be in human trials in two years.

COMPANIES: BioHybrid Technologies, Neocrin, Circe Biomedical



HEART VALVES, ARTERIES, AND VEINS

A 10-year initiative to build a heart has just started. Genetically engineered proteins have been successfully used to regrow blood vessels.

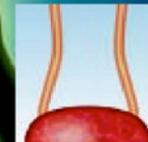
COMPANIES: Organogenesis, Advanced Tissue Sciences, Genetech, LifeCell, Reprogenesis.



SALIVA GLANDS

Proteins called aquaporins that allow cells to secrete water are used to recreate saliva glands damaged by disease or radiation. Glands are also being engineered to secrete healing drugs. The technique has proven successful in mice.

COMPANIES: None yet.



URINARY TRACT

Cartilage cells are taken from the patient, packed into a tiny matrix, and injected into the weakened ureter, where they bulk up the tissue walls to prevent urinary backup and incontinence. The method is in late-phase clinical trials.

COMPANIES: Reprogenesis, Integra LifeSciences.



BLADDER

Doctors at Children's Hospital in Boston have grown bladders from skin cells and implanted them in sheep.

They are about to try the same process on a patient

COMPANIES: Reprogenesis.



CARTILAGE

A product is already on the market that regrows knee cartilage. A chest has been grown for a boy and a human

ear on a mouse.
COMPANIES: Genzyme Tissue, Biomatrix, Integra LifeSciences, Advanced Tissue Sciences, ReGen Biologics, Osiris Therapeutics



TEETH

Enamel matrix proteins are used to fill cavities. It works in dogs; human trials are a few years away.

COMPANIES: Biora, Atrix Laboratories, Creative BioMolecules.



BREAST

In preclinical studies, several companies have been able to create a cosmetic nipple by inserting a ball of cartilage. Researchers are now trying to grow a whole cosmetic breast.

COMPANIES: Reprogenesis, Integra LifeSciences.

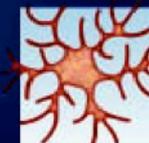


LIVER

A spongy membrane is built up and then seeded with liver cells. Organs the size of a dime

have been grown, but a full-size liver could take 10 years due to its complexity.

COMPANIES: Advanced Tissue Sciences, Human Organ Sciences, Organogenesis.



SPINAL CORD NERVES

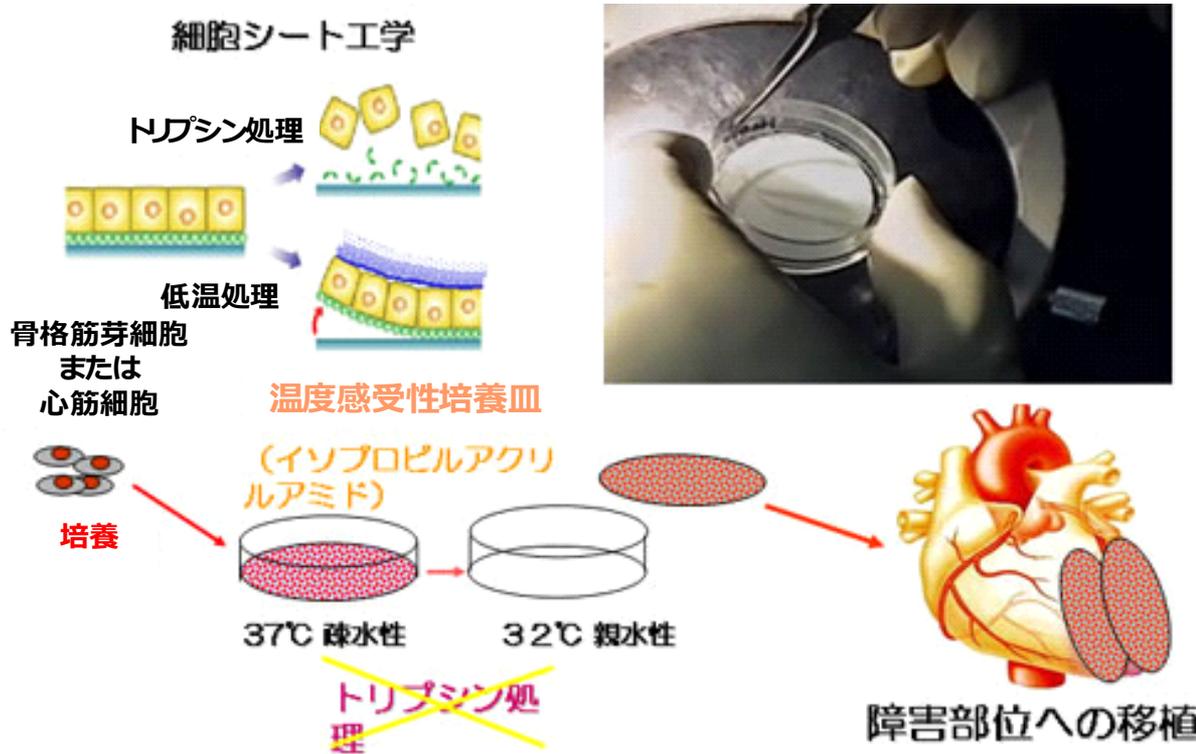
Scientists are investigating nerve-growth factors, injecting

them at the site of damage to encourage regeneration or seeding them along biodegradable filaments and implanting them. Rats have been made to walk again.

COMPANIES: Acorda, Regeneron, CytoTherapeutics, Guilford Pharmaceuticals.

細胞を使って病気を治す(重症心不全)

<大阪大学外科学講座(E1)>



細胞シートによる心筋再生治療法 (開発中)

拡張型心筋症患者が退院
できるまで機能回復

(2007.12.20付 産経新聞)
<http://sankei.jp.msn.com>

細胞を使って病気を治す(角膜再生)

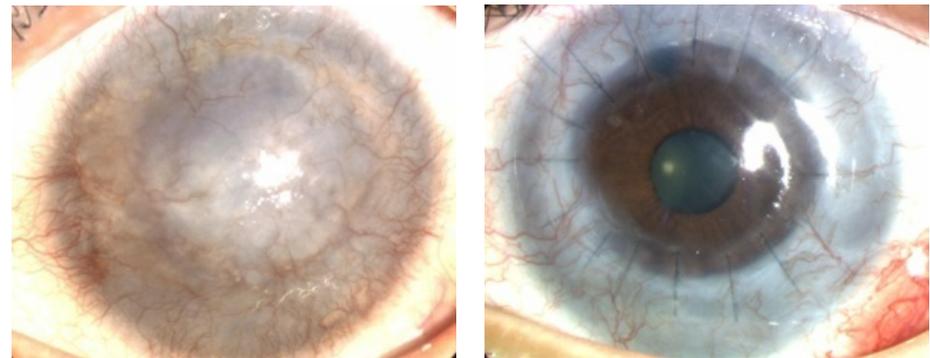
角膜上皮幹細胞疲弊症

角膜上皮は眼の角膜最外層に存在し、角膜上皮の幹細胞は角膜と結膜の境にある輪部に存在します。化学傷、熱傷、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜感染症などで、角膜上皮幹細胞が機能なくなると、角膜上皮の修復がなくなり視力が失われます。

〈東京女子医大・阪大・セルシード〉

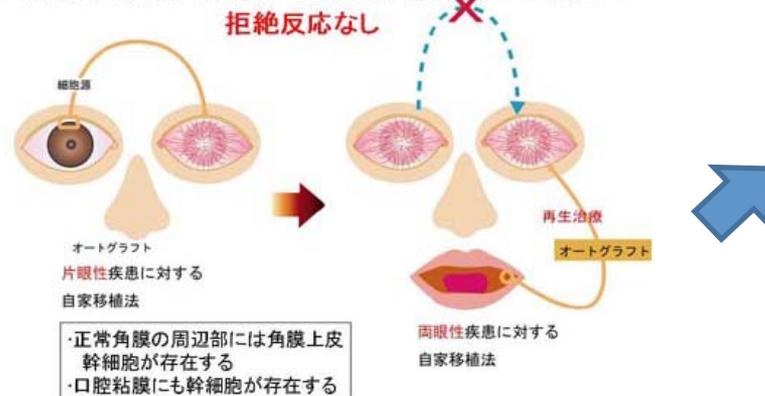
術前

術後2年



自己口腔粘膜上皮シート移植

—患者さん自身の組織から必要な角膜を作って移植—



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

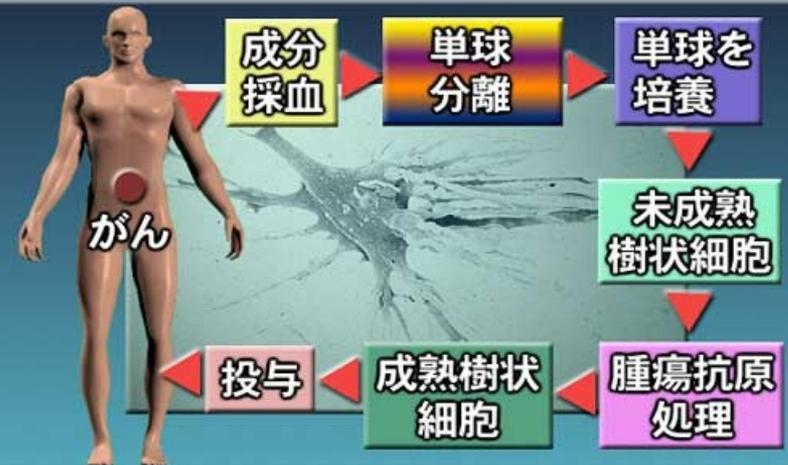
351, 1187-1196, 2004.

細胞を使って病気を治す（樹状細胞療法）

がん細胞を殺すための免疫の仕組み



樹状細胞療法の流れ

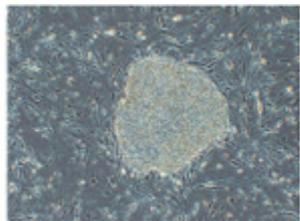


ヒトiPS細胞由来移植細胞の臨床研究開始

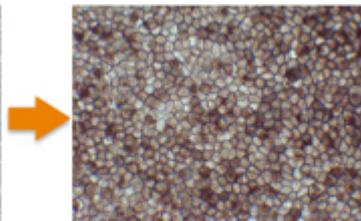
iPS細胞の臨床研究、8月から患者募集 目の難病治療



【小宮山亮磨】iPS細胞（人工多能性幹細胞）を人に応用する世界初の臨床研究について、理化学研究所と先端医療センター病院（神戸市）が30日、会見を開き、研究計画を正式に発表した。理研の高橋政代プロジェクトリーダーは「治療法を作るための第一歩。これから長い道のりがある。責任をひしひしと感じている」と述べた。



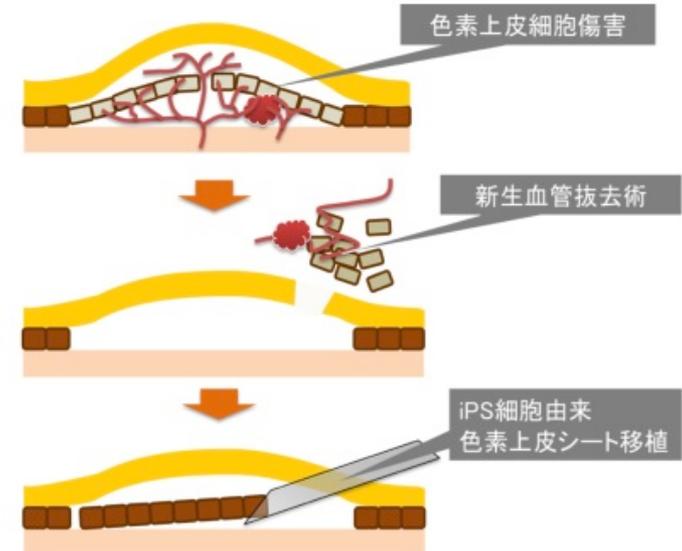
iPS細胞



網膜色素上皮(RPE)を作製



移植用RPEシート



“再生医療”と“細胞治療”

“再生医療”

[European Science Foundationの定義]

- 加齢、疾病、損傷、または先天的障害により組織・器官が失った機能を修復ないし置換することを目的に、機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

“細胞治療”

[FDAの定義]

- 体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の細胞を投与することによってヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy

「細胞・組織加工製品」
「細胞加工物」

生きた細胞・組織を
用いた再生医療
(狭義の再生医療)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

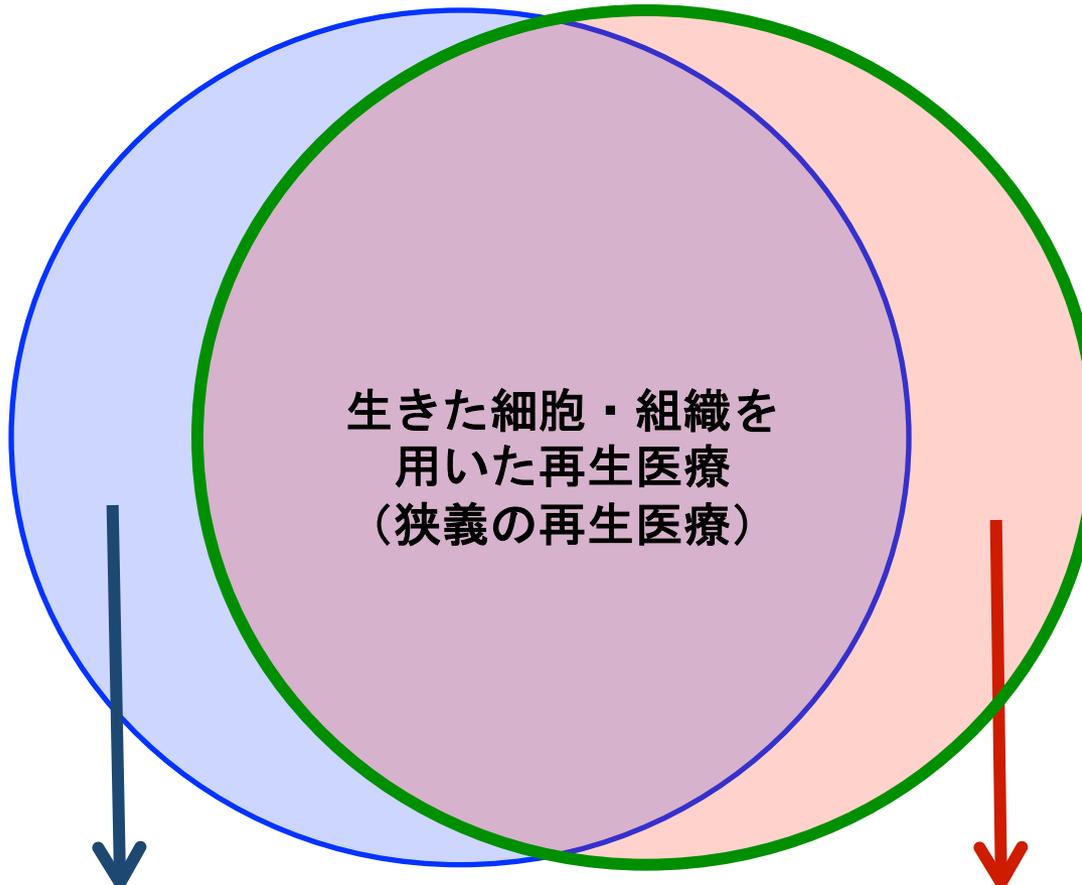
あり

なし

細胞・組織
(輸血・移植)

生きた細胞を使わない再生医療
(例：細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を
活性化／分化させることによる組織再生)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例：がん細胞免疫療法)



薬事法の改正（平成25年11月）

1. 新しい法律名

「薬事法」

⇒「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（“医薬品医療機器等法”，“改正薬事法”）

2. 新しい製品カテゴリー

「医薬品」「医療機器」

⇒「医薬品」「医療機器」「再生医療等製品」

3. 新しい審査制度（再生医療等製品の一部）

⇒条件・期限付製造販売承認（安全性確認＆有効性推定）

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy

薬事法の改正
(平成25年11月)

遺伝子治療製品

細胞・組織加工製品

再生医療等製品

生きた細胞・組織を用いた再生医療
(狭義の再生医療)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし

細胞・組織
(輸血・移植)

生きた細胞を使わない再生医療
(例: 細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を
活性化/分化させることによる組織再生)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例: がん細胞免疫療法)

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. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

「生の素材からウイルス
などが感染しないか？」



投与する細胞は生きている。したがって、
病原体が混ざっていても不活化や除去がほとんどできない

事故から学ぶ —生物由来原料からの感染—

事例：「薬害エイズ」「薬害肝炎」

・・・血液製剤・輸血からの感染

他人の血液(売血)を原料として製造される

- ・・・提供者がHIVやB型・C型肝炎などの感染性因子を保有していた場合(キャリア)、製品に混入してしまう

⇒投与された患者に伝染



誓いの碑

命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する

千数百名もの感染者を出した「薬害エイズ」事件
このような事件の発生を反省しこの碑を建立した

平成11年8月 厚生省

「生の素材からウイルス
などが感染しないか？」



投与する細胞は生きている。したがって、
病原体が混ざっていても不活化や除去がほとんどできない

**製造工程の入り口の段階＝原料・材料
の選択と適格性評価が重要**

生物由来原料基準

医薬品等に使用される人その他の生物(植物を除く)に由来する原料又は材料について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置を定めたもの

<主目的>

医薬品等への感染因子混入防止

<措置>

1) 感染因子に関する情報の保管
例) 提供者の病歴、
ウイルス安全性試験の成績、
提供者の追跡可能性の確保など

2) 感染因子の検査・不活化・除去

(生物由来原料基準)

生物由来原料基準

2003年5月20日制定(平成15年厚生労働省告示第210号)
2004年3月30日改正(平成16年厚生労働省告示第157号)
2004年7月5日改正(平成16年厚生労働省告示第262号)
2005年3月31日改正(平成17年厚生労働省告示第177号)

<目次>

第1 通則

第2 血液製剤総則

- 1 輸血用血液製剤総則
- 2 血漿分画製剤総則

第3 人由来製品原料総則

- 1 人細胞組織製品原料基準
- 2 人尿由来原料基準
- 3 人由来原料基準

第4 動物由来製品原料総則

- 1 反芻動物由来原料基準
- 2 動物細胞組織製品原料基準
- 3 動物由来原料基準

通則

(生物由来原料基準 第1)

- 1 本基準は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器(以下「医薬品等」という。)に使用される人その他の生物(植物を除く。)に由来する原料又は材料(添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む。)について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする。
- 2 体外診断用医薬品その他人体に直接使用されることのない製品に使用される原料又は材料並びにワクチン等の製造に用いられる微生物及びウイルスには本基準は適用しないものとする。
- 3 「原材料」とは、医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。
- 4 「原血漿」とは、必要に応じ、原材料から適当な方法を用いて分離された血漿であり、血漿分画製剤を製造するための一群の個々の分離血漿又はそれらの全部若しくは一部を混合したものをいう。

再生医療等製品を製造の上での問題点

1. 再生医療等製品

・・・高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去が困難もしくは不可能

⇒最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にあたる原料・材料の選択と適格性評価が重要

2. 「生物由来原料基準」

・・・提供者の病歴やウイルス安全性試験の成績、提供者の追跡可能性(トレーサビリティ)の確保など、感染因子に関して多くの品質情報が要求される。

⇒原料等が、「研究用」としてしか生産されていないケースが多い

⇒企業秘密などの理由から、原料等の製造者が再生医療等製品の開発者に原料等の品質に関する情報を提供できない場合が多い



治療法に乏しい、重篤・致命的ないしQOLを著しく損なう疾患・損傷を対象としている場合が多い

課題

・・・有効性・安全性・品質を担保しつつ医療現場へいかに速やかに効率よく安定供給するか

『生物由来原料基準』の見直し作業

再生医療等製品の原料等に特有な事情・問題

- ⇒ 現行の「生物由来原料基準」を再生医療等製品に文字通りに適用した場合の運用上の問題点について分析し、その合理的対応策を提案
『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG(代表:国衛研・佐藤陽治)

目指すべきところ

- ・・・再生医療等製品の製造の現実にそぐわない要件を不合理・非効率と認めたとうえで、現実的かつ合理的と考えられる方策で、最終製品のリスクを低減する

注意点

「再生医療等製品製造用の原料等だから」「国が開発を振興しているから」という理由で「生物由来原料基準」を特別に緩和してはならない。



見直し案は厚労省より公表(パブリックコメント募集)

<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?>

[CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495140149&Mode=0](http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495140149&Mode=0)

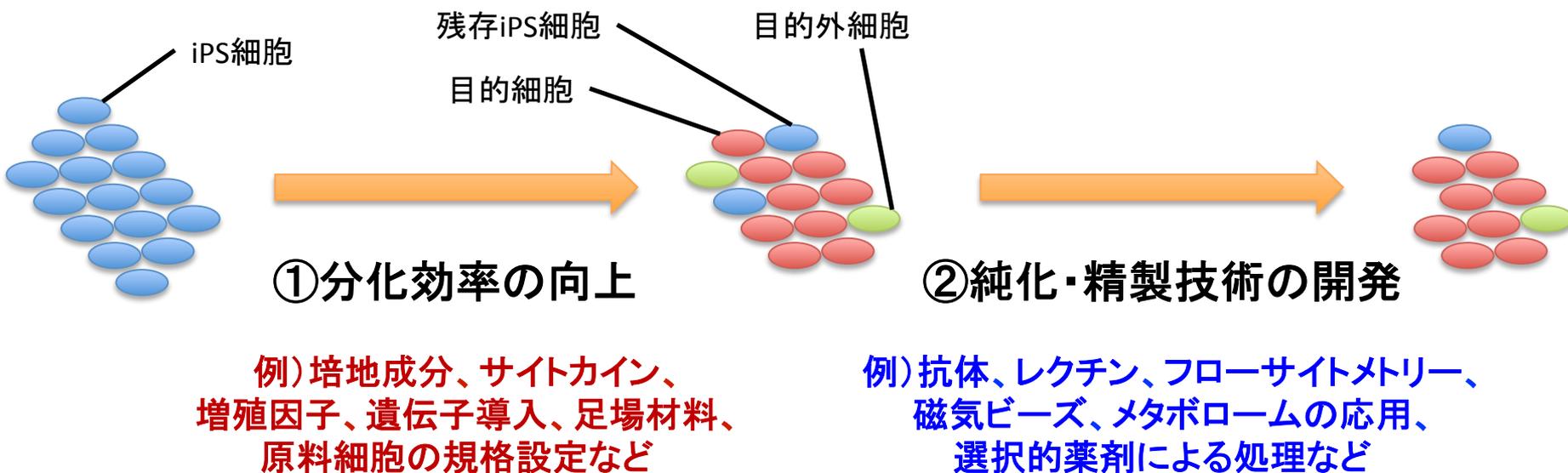
再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化における主な技術的課題

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. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

ヒトES/iPS細胞に由来する再生医療等製品

- 未分化なES/iPS細胞には**腫瘍形成能(造腫瘍性)**があることから、**残存ES/iPS細胞**による造腫瘍性のリスクが存在する
- 加工に伴う**造腫瘍性形質転換細胞**の出現・混入の可能性もある

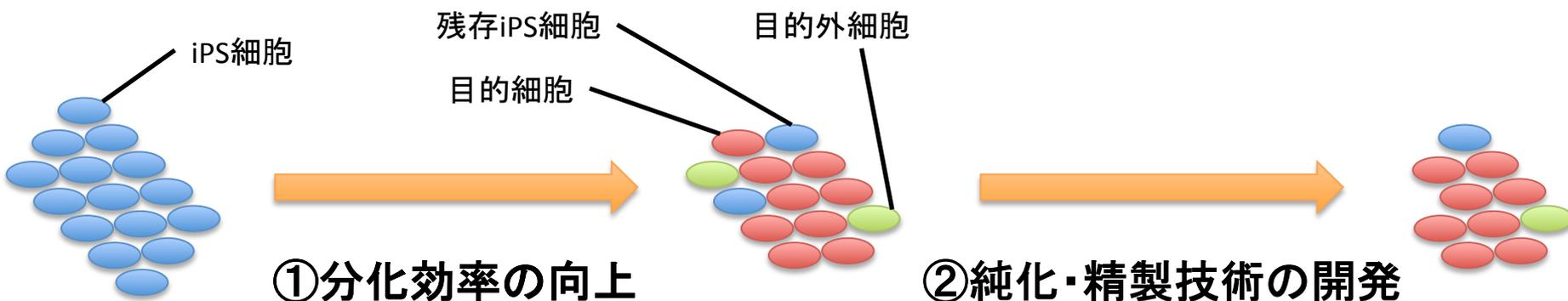
未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の残存・混入を防止する工夫が必要



ヒトES/iPS細胞に由来する再生医療等製品

- 未分化なES/iPS細胞には**腫瘍形成能(造腫瘍性)**があることから、**残存ES/iPS細胞**による造腫瘍性のリスクが存在する
- 加工に伴う**造腫瘍性形質転換細胞**の出現・混入の可能性もある

未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の残存・混入を防止する工夫が必要

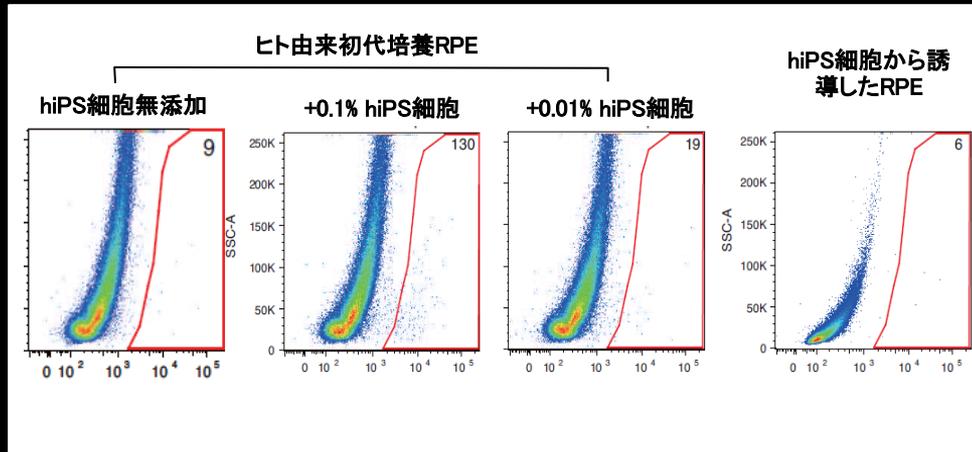


③製品の「実用化」には、未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の
除去・残留を確認する試験法が不可欠

→ 未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の高感度検出法の開発が必要

ヒトiPS細胞由来の移植細胞に混入する 未分化細胞の検出方法の開発

未分化細胞マーカー分子に対する抗体による
フローサイトメトリーによる評価



重度免疫不全動物への移植実験による評価

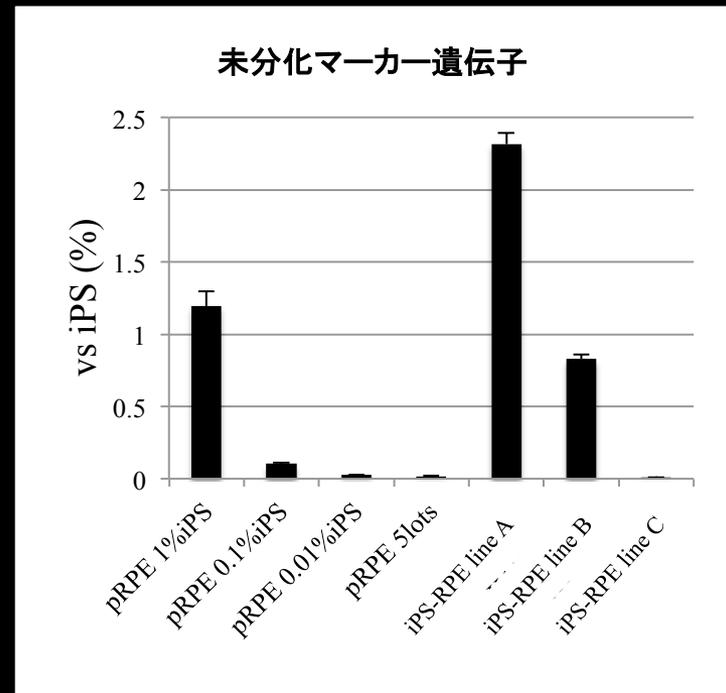


BALB/cA-Jcl-nu/nu
(Nude)



NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Sug/Jic
(NOG)

遺伝子発現解析による評価



▶ 正常細胞 10^5 個に1個の割合でのiPS細胞残留も検出

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. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

iPS細胞による再生医療

患者さん本人からのiPS細胞（自家）

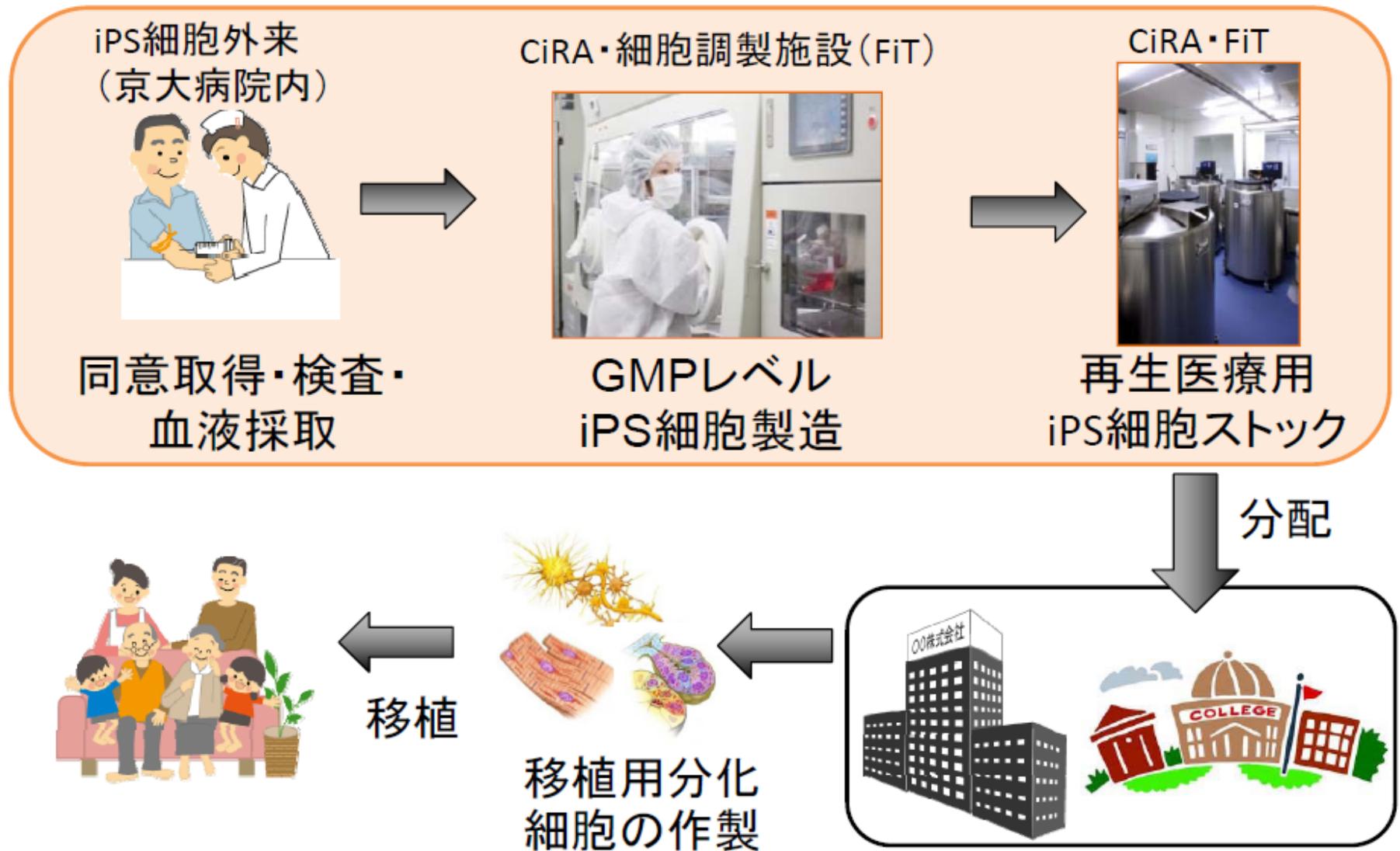
倫理的問題、拒絶反応を回避
費用（CPC占有）と時間（数ヶ月）



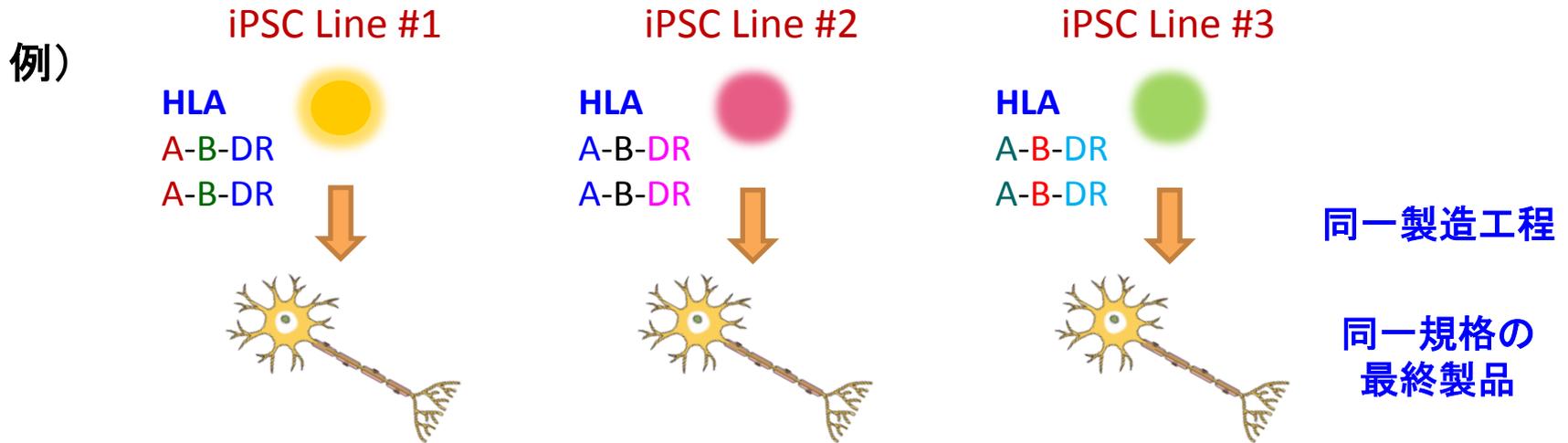
再生医療用iPS細胞ストック（他家）

拒絶反応軽減のため、HLAホモドナーから樹立

再生医療用iPS細胞ストックの作製と利用



他家由来製品での「品質」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？

- 通常のバイオテクノロジー応用医薬品の場合、**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「後続品」として生物学的同等性を示し、個別に承認申請

<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)

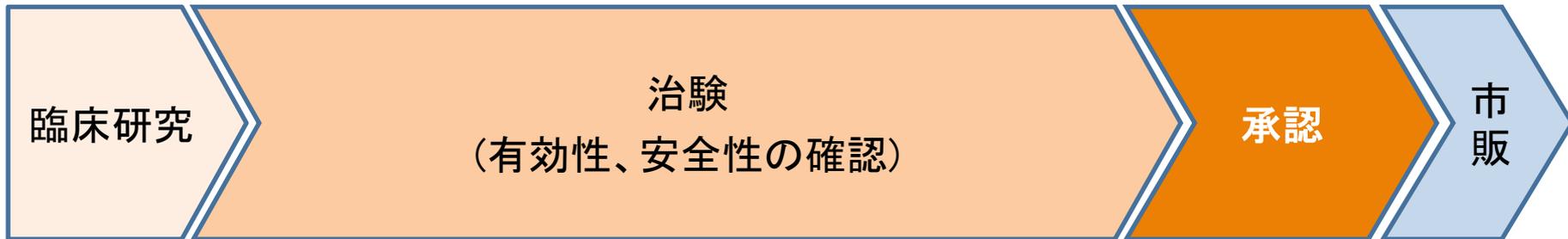
⇒ ⇒ ⇒ 製造工程が長くて複雑な、iPS細胞加工製品に同様の考えを適用できるのか？

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. 臨床試験のデザインと解釈
12. 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

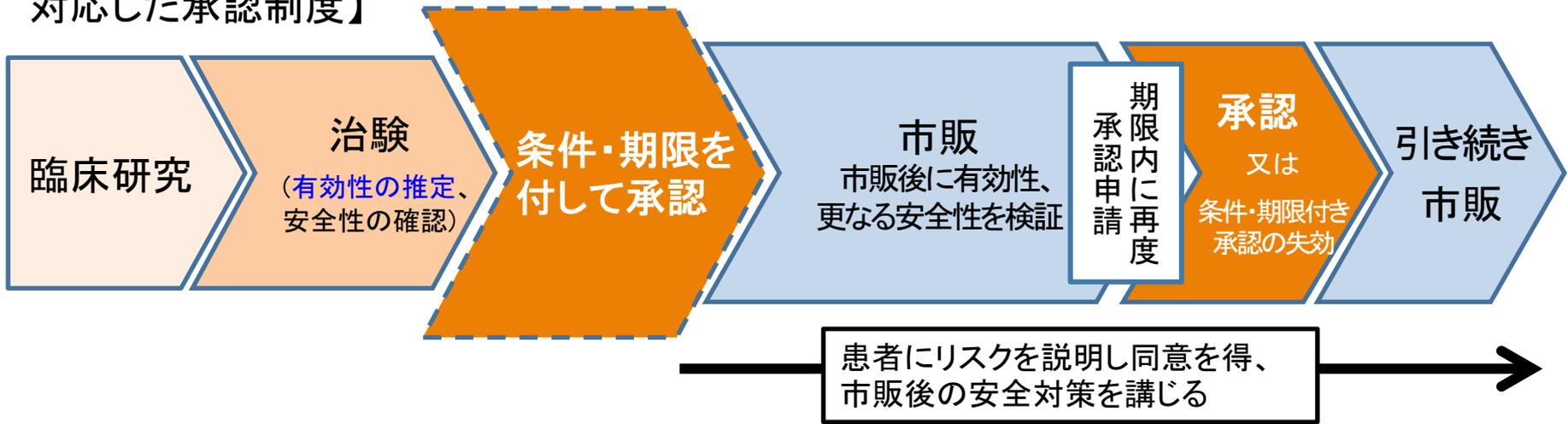
市販後有効性評価

…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

再生医療「研究」vs. 再生医療の「実用化」

再生医療研究・技術の進歩により登場する新しいタイプの製品の開発の速さに評価法の開発が追いついていない

⇒新しいタイプの製品が登場しても、
その「安全性」「有効性」を評価する方法が整備されていない

⇒新しいタイプの製品が登場しても、
その「品質」をどう考えてよいのかわからない

レギュラトリーサイエンスは重要
⇒製品の評価法の開発を通じた実用化促進

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

