



平成28年4月27日

神戸医療産業都市クラスター交流会

再生医療等製品（細胞加工物）の品質と その確保のための規制

国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部

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

新しい再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（再生医療推進法）平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

迅速性

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

安全性

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

製造販売

薬機法（改正薬事法）

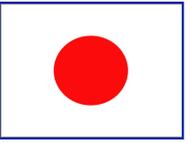
【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

多くの製品を、より早く



I. 「再生医療等製品」「細胞加工製品」
「細胞加工物」「特定細胞加工物」

『薬事法』の改正(『薬機法』の施行)

【医薬品・医療機器と別個の定義付け】

- (1) 医薬品や医療機器とは別に「再生医療等製品」を新たに定義し、「章」を設ける。

＜再生医療等製品の範囲＞

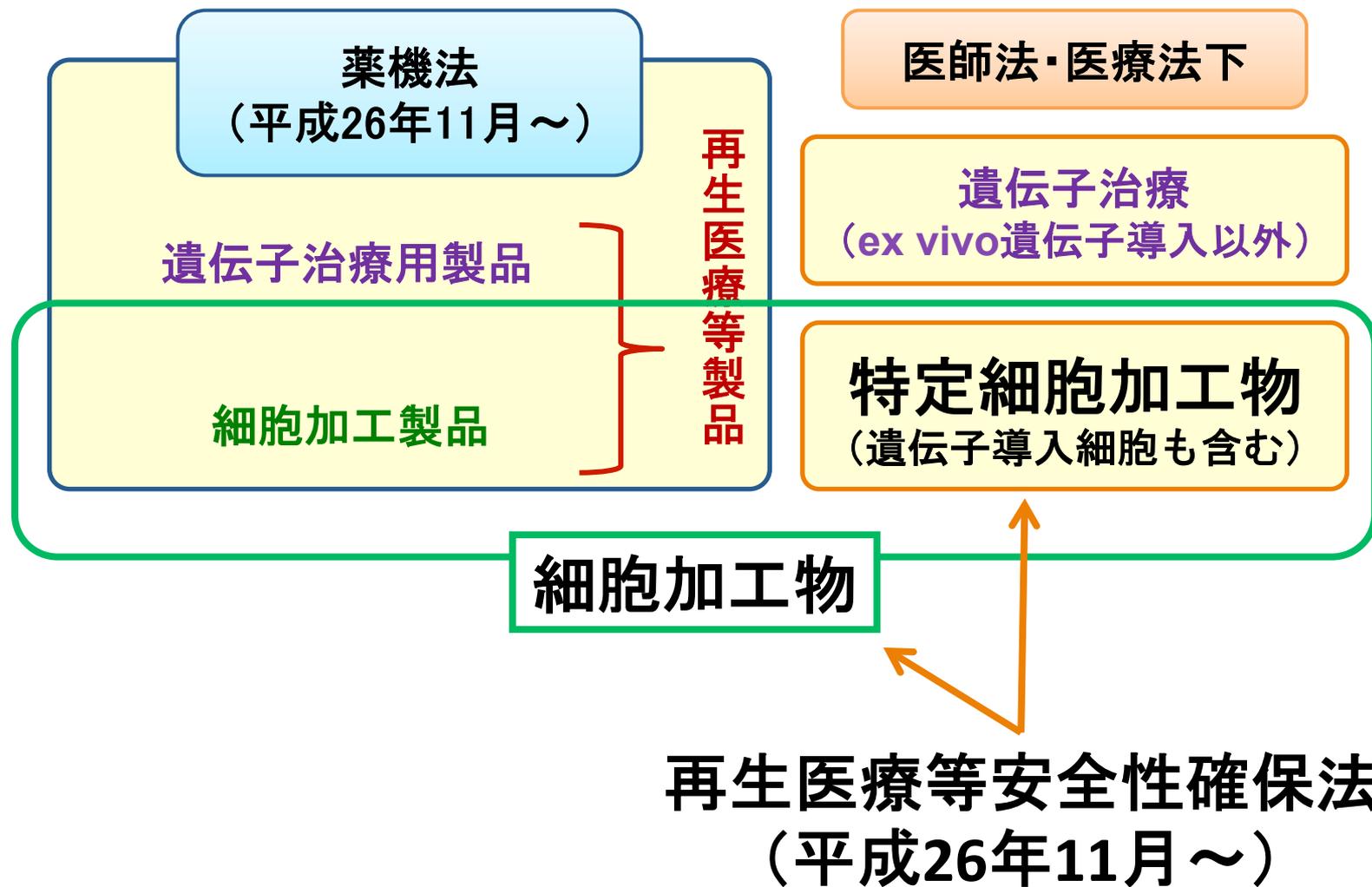
「ヒト細胞加工製品」
「動物細胞加工製品」

- ① 人又は動物の細胞に加工を施したものであって、目的が
- イ 人又は動物の身体の構造・機能の再建・修復・形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療・予防
- ② 人又は動物の疾病の治療を目的として、人又は動物の細胞に導入されて、体内で遺伝子を発現するもの(→遺伝子治療)

「遺伝子治療用製品」

「特定細胞加工物」

…『再生医療等安全性確保法』の規制対象



II. 「細胞加工物」の品質・安全性

細胞加工物の 品質・安全性確保のキーポイント

① 原料の細胞の適格性確保

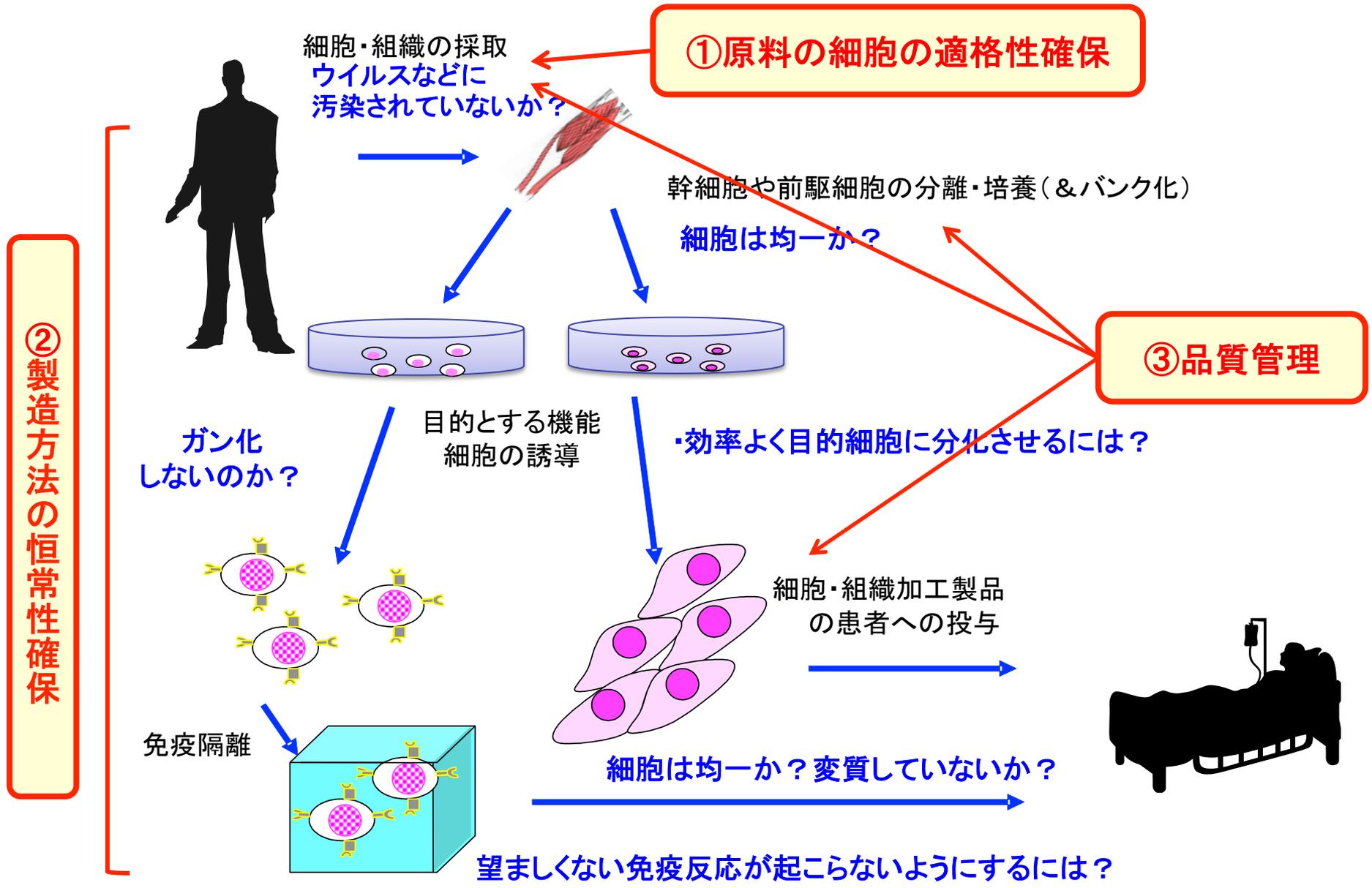
- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

③ 品質管理

- 特性解析・規格試験法

再生医療等製品(細胞加工物)の品質・有効性・安全性の確保



細胞加工物(再生医療等物)の実用化 における基本的課題

- **有効性・安全性**
- 有効性・安全性を確保するための**品質**のあり方
- 品質を確保するための**規格設定**

ゴニル(製品)

品質
品質

品質

品質

品質

品質

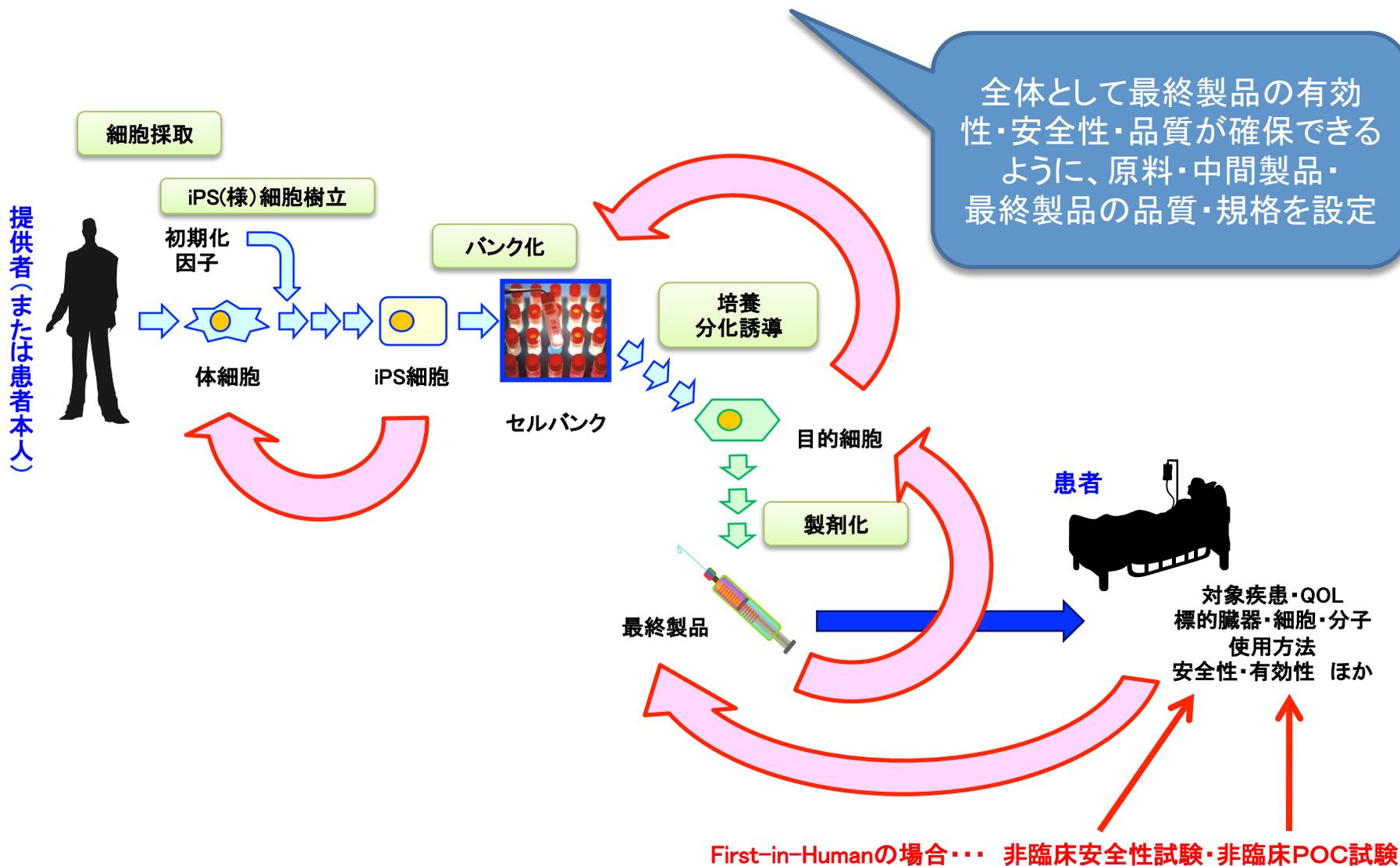
品質

品質

有効性

安全性

細胞加工物・原料等の品質特性・規格 (例:iPS細胞由来製品)



「工学」におけるキーワード

“設計”



「工学は設計してものをつくることが目的です。

（中略） 建築設計も、機械設計も、コンピュータのプログラムをつくる仕事も同じ設計だ。」

吉川弘之

（元日本学術会議会長・元東京大学工学部長・東京大学名誉教授）

建築や機械製品のための「工学」

素材の規格から設計できる範囲で製造

2 標準化の歴史－多様な市場ニーズに対応した新たな標準化戦略－

■ General Motors社社長 Alfred P.Sloanの標準化戦略

- 徹底的な標準化による1機種（T型フォード）戦略を取り続けたFord社
- これに対しGeneral Motors社は、消費者の多様な嗜好・需要に対応するため、安価な大衆車から高価な高級車まで、多様な市場ニーズに対応した**複数車種戦略**をとり顧客を獲得。



Alfred P.Sloan
(米.1875-1966)

【ご提供:ゼネラルモーターズ・アジア
・パシフィック・ジャパン】

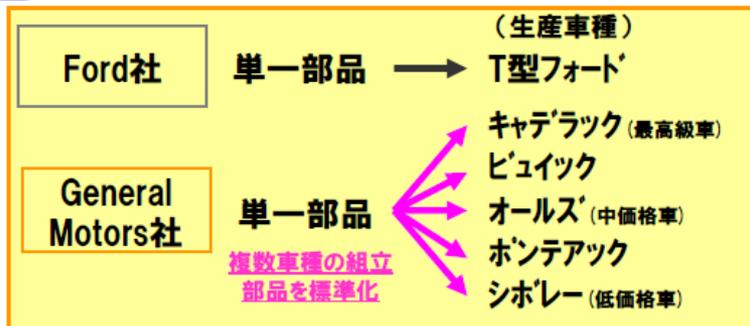
General Motors車製品ポリシー
“すべての財布(purse)と
目的(purpose)にあった車を生産”

Ford社とGeneral Motors社との標準化戦略の比較



General Motors社自動車生産ライン

【ご提供:ゼネラルモーターズ・アジア・パシフィック・ジャパン】



出典:(財)日本規格協会「標準化教育プログラム」

<http://www.jsa.or.jp/stdz/edu/bunya-1.asp>

医薬品等の設計可能性

—建築や機械製品などとの違い—

<属性別>

理化学的安定性 理化学的同等性 不純物混入 薬物動態 薬効 毒性

設計可能



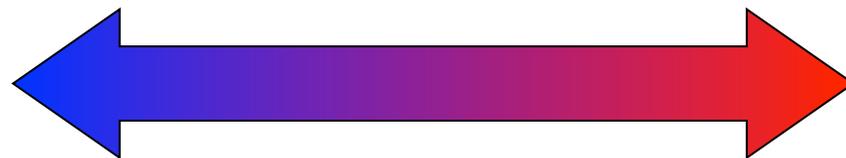
設計不能

“Drug Discovery”

<品目別>

低分子化合物 天然化合物 生薬 生物薬品 再生医療等製品
(細胞加工物)

設計可能



設計不能

素材(部品)の特性から再生医療等製品(最終製品)の有効性・安全性は設計できない

最終製品の有効性・安全性が確保できるように最終製品・中間製品・素材の品質・規格を設定

例) iPS/ES細胞由来分化細胞(最終製品)の品質確保は難しい



工程管理と
素材の選択・品質管理がカギ

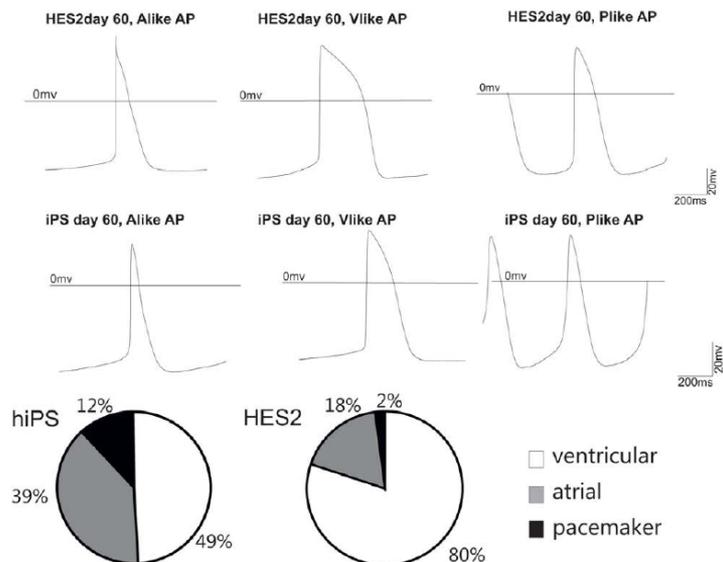
September 2012 | Volume 7 | Issue 9 | e45963

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Response to TTX and Lidocain Reveals Strong Cell to Cell Variability

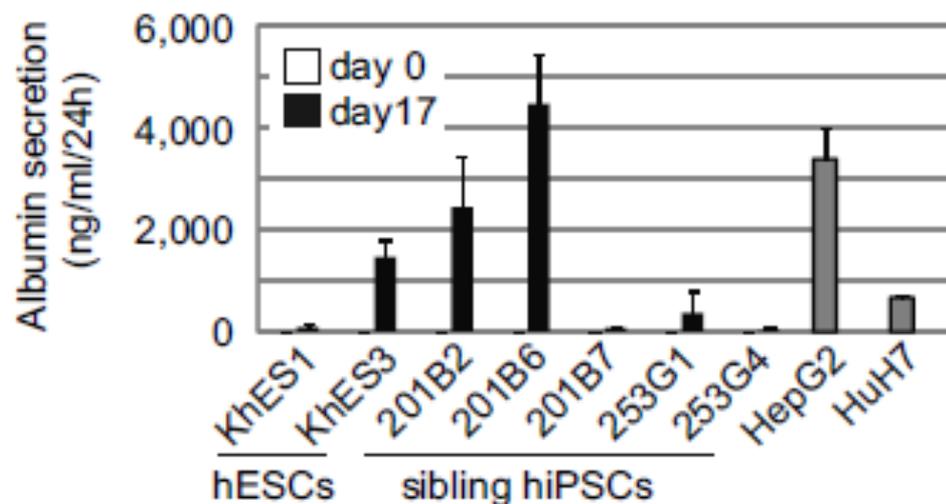
Xiaowu Sheng^{1,2}, Michael Reppel³, Filomain Nguemo¹, Farooq Ibrahim Mohammad^{1,4}, Alexey Kuzmenkin¹, Jürgen Hescheler¹, Kurt Pfannkuche^{1,5*}



Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells

Masatoshi Kajiwara^{a,b}, Takashi Aoi^a, Keisuke Okita^a, Ryosuke Takahashi^c, Haruhisa Inoue^a, Naoya Takayama^a, Hiroshi Endo^a, Koji Eto^a, Junya Toguchida^{a,d}, Shinji Uemoto^b, and Shinya Yamanaka^{a,e,1}

<http://www.pnas.org/content/109/31/12538>



「素材の選択」「製造方法の恒常性」や 「品質管理・品質保証」が大切な理由

製造に用いる細胞は生きている＝複雑・動的な性質

- ・・・製品の品質は製造工程の影響を受けやすい
- ・・・品質の変動 ⇒ 作用・毒性に影響

開発段階（基礎→非臨床→臨床）に応じた製法変更が多い

（培養方法・汚染物質不活化・効率向上・コスト削減・製造のスケールアップなど）

- ・・・製法の変更前後での品質の同等性を示す必要がある

細胞加工物の品質

原材料・最終製品の管理と製造工程の管理によって確保

Product=Process

「高度経済成長」のような機械・電機工業等の成功による製品ではなく…

昔から連綿と続く、「生きた素材」を使った

日本の「ものづくり」

パン酵母



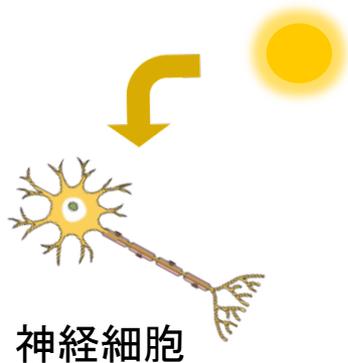
ワイン酵母



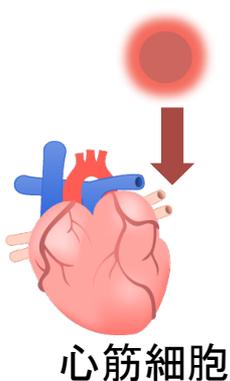
味噌酵母



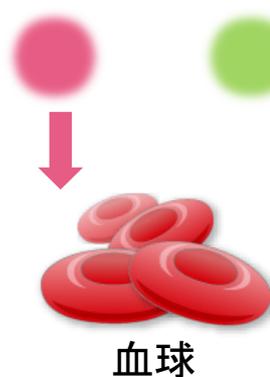
目的に合った酵母を使い分けることで、各品目で高品質な(美味しい)製品を作ることができる
「素材へのこだわり」「至高の素材」「厳選素材」「選び抜かれた素材」



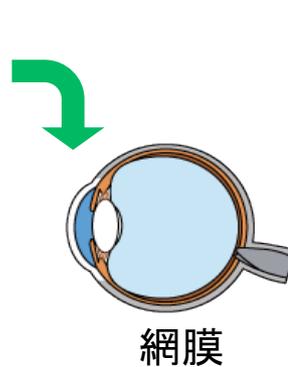
神経細胞



心筋細胞



血球



網膜

「高い再現性で品質の高い最終製品(分化細胞)を製造(誘導)する」という目的に適った素材(例:iPS細胞株)またはその品質規格を選択する(囲い込む)ことが重要

III. 新しいガイドライン等の策定

「規制」は開発を妨害するか？

新規医薬品等の承認における課題

- 有効性・安全性
- 有効性・安全性を確保するための品質のあり方
- 品質を確保するための規格設定

ルールがなければ、何をどこまで示せば十分なのか、開発側にも審査員にも分からない

「ルールなくして製品なし」

「規制」はだれが作るのか？

革新的医薬品等に関する規制は 「官」だけでは作れない

- 産学官+医&患の連携
具体的問題に関しては現場・開発者の方が審査側より進んでいる場合が多い
- 国際協調も必要 （製品の国際的展開を視野）
- 科学的&オープンな議論
⇒ 一緒にルールを考える(学会・フォーラム等)

何をどう評価すべきなのか？

再生医療等製品(細胞加工物)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. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 臨床試験のデザインと解釈
13. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・
適格性

最終製品の品質確保

前臨床段階での
安全性・有効性の予測

臨床評価の
あり方

厚労省系のガイドライン等策定事業

AMED再生医療関連事業 厚労科研費事業 (厚労省／AMED)

【既出】

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について」(H27.3.17)
- 「同その2」(H27.7.28)

【予定(例)】

- 「幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「再生医療等製品の製造における無菌性保証に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の考え方に関するGL」(研究期間H27)

次世代医療機器・再生医療 等製品評価指標作成事業 (厚労省／経産省)

品目別モノグラフ的文書

【既出】

- 「同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標」(H26.9.12)
- 「鼻軟骨再生に関する評価指標」(H27.9.25)

【予定(例)】

- 「同種iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)
- 「軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)

革新的医薬品・医療機器・ 再生医療等製品実用化促進 事業(厚労省)

開発経験を反映した文書

<詳細は後出>

再生医療等製品の無菌操作法ガイドラインの作成WG

• アプローチ

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

(H23.4.20 厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)
を参考に比較修正・新規項目の追加

• WGの構成

代表: 紀ノ岡正博(大阪大学・教授)

<内訳(H27.2現在)>

産・・・20名(製薬, 試薬, 機械・器具メーカー)+FIRM & 製薬協

学・・・8名(医学, 薬学, 工学, CiRA)+JSRM

官・・・6名(PMDA, NIHS)

最終ドラフトを厚労省に提出(予定)・・・H28年度初頭

⇒パブコメ(H28年度半ばを想定)

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」

(H23.4.20事務連絡, 厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

1. 序論
2. 用語の定義又は説明
3. 品質システム
4. 職員
5. 職員による汚染防止
6. 構造設備
7. 無菌医薬品に係る製品の作業所
8. 無菌医薬品に係る製品の作業所の清浄化及び消毒
9. 原料並びに容器及び栓の管理
10. 無菌中間製品の保管および輸送の管理
11. 環境モニタリング
12. 製造設備及びユーティリティの適格性評価
13. 滅菌工程

14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)
 15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)
 16. 無菌充てん工程
 17. ろ過滅菌工程
 18. 凍結乾燥工程
 19. アイソレータ／バリアシステム／ブローフィルシール
 20. プロセスシミュレーション
-
- A1. 細胞培養／発酵により製造する原薬
 - A2. 製薬用水
 - A3. 無菌医薬品製造所の防虫管理
 - A4. バイオセーフティ及びバイオセキュリティ対策
 - A5. ケミカルハザード対策
 - A6. 試験検査

厚労省系のガイドライン等策定事業

AMED再生医療関連事業 厚労科研費事業 (厚労省／AMED)

【既出】

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について」(H27.3.17)
- 「同その2」(H27.7.28)

【予定(例)】

- 「幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「再生医療等製品の製造における無菌性保証に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の考え方に関するGL」(研究期間H27)

次世代医療機器・再生医療 等製品評価指標作成事業 (厚労省／経産省)

品目別モノグラフ的文書

【既出】

- 「同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標」(H26.9.12)
- 「鼻軟骨再生に関する評価指標」(H27.9.25)

【予定(例)】

- 「同種iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)
- 「軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)

革新的医薬品・医療機器・ 再生医療等製品実用化促進 事業(厚労省)

開発経験を反映した文書

<詳細は後述>

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 これまで作成した評価指標について

通知	評価指標	対象疾患	細胞ソース	形態	自己/同種	医薬品/医療機器 /再生医療等製品	ベースとなる指針
H22.1.18 薬食機発 第0118第1号 別添3	重症心不全細胞治療用 細胞シート	重症心不全	特に記載なし 骨格筋芽細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号
H22.1.18 薬食機発 第0118第1号 別添4	角膜上皮細胞シート	角膜上皮障害等	特に記載なし 角膜上皮幹細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号
H22.5.28 薬食機発 第0528第1号 別添1	角膜内皮細胞シート	角膜内皮障害等	特に記載なし 角膜内皮幹細胞 角膜内皮幹・前駆細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号
H22.12.15 薬食機発 第1215第1号 別添1	関節軟骨再生	損傷関節軟骨	ヒト軟骨細胞 ヒト間葉系幹細胞 ヒトHES細胞、PS細胞は 対象としない	特に限定せず	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号
H23.12.7 薬食機発 第1207第1号 別添1	歯周組織治療用 細胞シート	歯周組織破壊を 伴う歯周疾患 (歯周炎)	ヒト骨膜細胞 ヒト歯根膜細胞 ヒト骨髓由来間葉系幹細胞 ヒト脂肪由来間葉系幹細胞 ヒトHES細胞、PS細胞は 対象としない	細胞シート状 (支持体が含有 された製品を 含む)	自己 同種	医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号
H25.5.29 薬食機発 第0529第1号 別添1	自己PS細胞由来 網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮 障害等	ヒト(自己)PS細胞	特に限定せず シート以外の 形状も想定	自己	医療機器	H24.9.7 薬食発 第0907第4号
H26.9.12 薬食機参発 第0912第2号 別紙1	同種PS(様)細胞由来 網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮 障害等	ヒト(同種)PS(様)細胞	特に限定せず シート以外の 形状も想定	同種	再生医療等製品	H24.9.7 薬食発 第0907第5号
H27.9.25 薬食機参発 第0925第1号 別紙1	鼻軟骨再生	口唇口蓋裂の鼻 変形のうち、隆鼻 術及び鼻尖形成 が必要な高度な 変形の治療	ヒト耳介軟骨	細胞懸濁液+ 非細胞材料 (足場材料)	自己 同種	再生医療等製品	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号



平成27年度 再生医療審査WG

審査WGメンバー構成(敬称略)

座長

佐藤正人 東海大学 医学部外科学系整形外科学 教授

委員(五十音順)

磯貝典孝 近畿大学 医学部形成外科 主任教授
牛田多加志 東京大学大学院 工学系研究科 教授
岡田 潔 大阪大学大学院 医学系研究科器官制御外科学(整形外科) 講師
沖田圭介 京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門 講師
妻木範行 京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門 教授
中村憲正 大阪保健医療大学 教授
星 和人 東京大学 医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部 特任准教授
水野博司 順天堂大学大学院 医学研究科医学部形成外科学講座 主任教授

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

河西正樹 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査専門員
渡邊可奈子 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査専門員
宮崎生子 医薬品医療機器総合機構 規格基準部 部長
松岡厚子 医薬品医療機器総合機構 規格基準部医療機器基準課 テクニカルエキスパート

事務局

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 部長
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第二室 室長
河野 健 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第二室 主任研究官

軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)

同種iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)

通知	評価指標	対象疾患	細胞ソース	形態	自己/同種	医薬品/医療機器 /再生医療等製品	ベースとなる指針
H22.12.15 薬食機発 第1215第1号 別添1	関節軟骨再生	損傷関節軟骨	ヒト軟骨細胞 ヒト間葉系幹細胞 ヒトES細胞、PS細胞は 対象としない	特に限定せず	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号



通知	評価指標	対象疾患	細胞ソース	形態	自己/同種	医薬品/医療機器 /再生医療等製品	ベースとなる指針
	軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた 関節軟骨再生	関節軟骨損傷	ヒト軟骨細胞 体性幹細胞	細胞のみ 細胞+足場 材料等	自己 同種	再生医療等製品	H20.2.8 薬食発 第0208003号 H20.9.12 薬食発 第0912006号 H24.9.7 薬食発 第0907第3号 H24.9.7 薬食発 第0907第2号
	同種PS(様)細胞 加工製品を用いた 関節軟骨再生	関節軟骨損傷	ヒト(同種)PS(様)細胞	細胞のみ 細胞+足場 材料等	同種	再生医療等製品	H24.9.7 薬食発 第0907第5号



改定のポイント

- ・細胞ソースの追加(iPS(様)細胞)
- ・細胞ソース別の評価指標
- ・相同使用と非相同使用の場合分け
- ・「臨床試験(治験)」項目の充実
(開発WGとの連携が実現)

細胞・組織加工医薬品等に関する指針

ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H20.2.8 薬食発第0208003号
ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H20.9.12 薬食発第0912006号

幹細胞加工医薬品等に関する指針

ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H24.9.7 薬食発第0907第2号
ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H24.9.7 薬食発第0907第3号
ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H24.9.7 薬食発第0907第4号
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H24.9.7 薬食発第0907第5号
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針	H24.9.7 薬食発第0907第6号

厚労省系のガイドライン等策定事業

AMED再生医療関連事業 厚労科研費事業 (厚労省／AMED)

【既出】

- 「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について」(H27.3.17)
- 「同その2」(H27.7.28)

【予定(例)】

- 「幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「再生医療等製品の製造における無菌性保証に関するGL」(研究期間H26-28)
- 「iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の考え方に関するGL」(研究期間H27)

次世代医療機器・再生医療 等製品評価指標作成事業 (厚労省／経産省)

品目別モノグラフ的文書

【既出】

- 「同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標」(H26.9.12)
- 「鼻軟骨再生に関する評価指標」(H27.9.25)

【予定(例)】

- 「同種iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)
- 「軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標(案)」(事業年度H27)

革新的医薬品・医療機器・ 再生医療等製品実用化促進 事業(厚労省)

開発経験を反映した文書

<詳細は後述>

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

平成24～28年度

<現状>

- 革新的医薬品・医療機器の開発・実用化(申請側)
- 革新的技術に対応できる人材が不足(申請側、審査側)
・承認審査(審査側)に関するガイドラインや
試験方法の作成・開発は、承認申請後に着手。

ドラッグ・ラグ
デバイス・ラグ
の原因

ガイドラインの早期作成・人材育成が必要



安全性等評価法の開発支援費
(ガイドラインの作成費等)



審査員・研究者の派遣
研究者の受入れ

審査技術の
向上

革新的
技術の習得

研究の成果



受入れた技術者が
革新的技術の
研修会を開催
研修講師を依頼

○ガイドラインの早期作成
○人事交流による人材育成

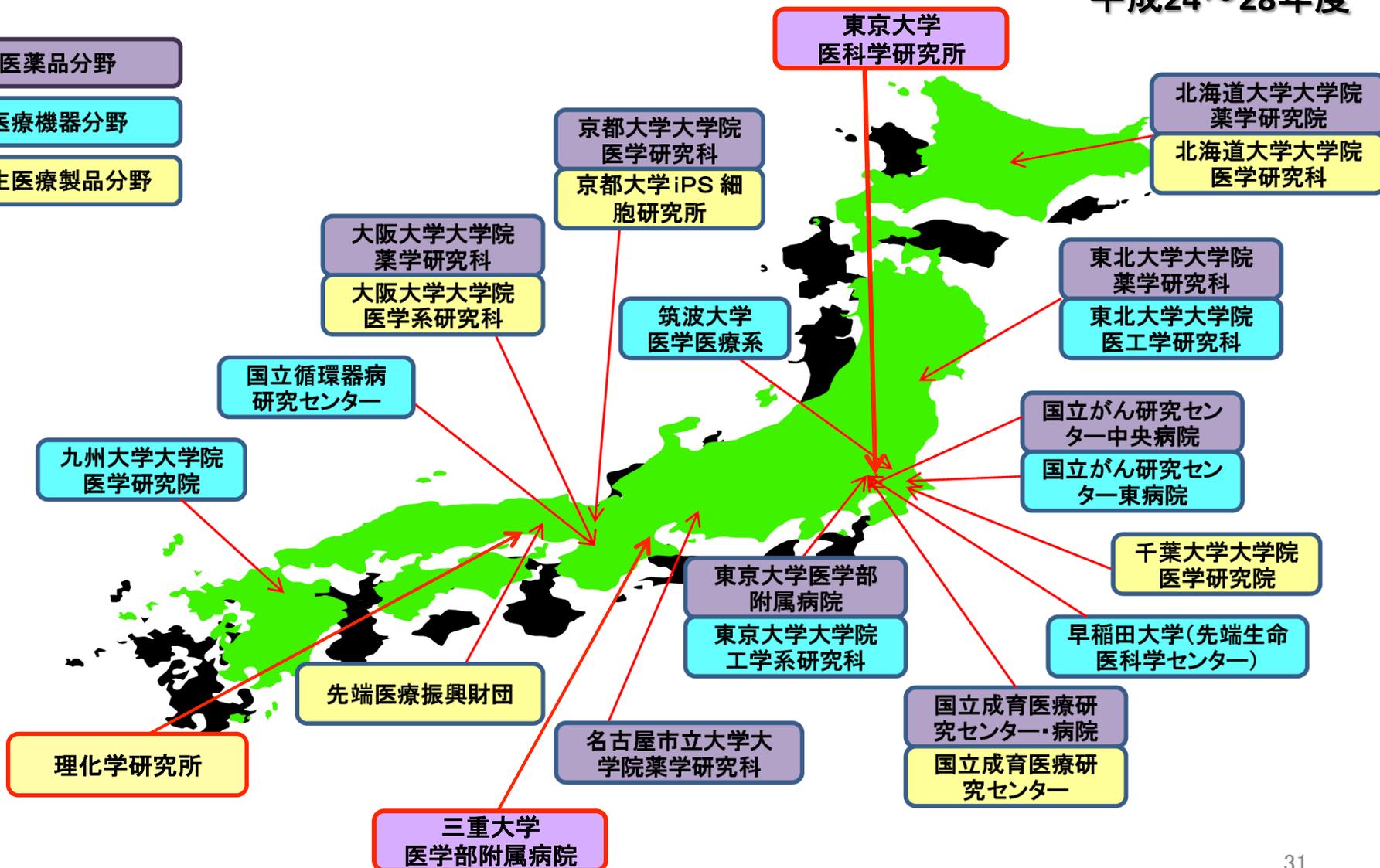
革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

平成24～28年度

医薬品分野

医療機器分野

再生医療製品分野



厚労省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 策定中のGL等

<再生医療製品分野>

北海道大学大学院医学研究科:脳梗塞の再生医療

脳梗塞に対する細胞治療の開発ガイドライン

国立成育医療研究センター:ES細胞

ES細胞製剤ガイドライン(尿素サイクル異常症を対象疾患とするヒトES細胞加工製品の評価指標)

ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価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(阪大と共同)

千葉大学大学院医学研究院:脊髄損傷の再生医療

急性脊髄損傷における臨床評価に関するガイドライン

京都大学iPS細胞研究所:iPS細胞、血小板等

iPS細胞由来血小板の品質評価ガイドライン

大阪大学大学院医学系研究科:心筋シート、角膜シート、軟骨再生等

生物由来原料基準の改訂(平成26年に告示として発出済み)

ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価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(国成育セと共同)

心臓の次世代医療機器評価指標の補遺

角膜の次世代医療機器評価指標の補遺

国立研究開発機構医薬基盤・健康・栄養研究所:加工細胞の品質評価法

再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方

経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標

独立行政法人理化学研究所:iPS細胞、ES細胞

同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標の補遺

<再生医療等製品に関連する分野>

三重大学医学部付属病院:がんワクチン、免疫療法

がん免疫療法開発のガイダンス2015 後期臨床試験計画の際の考え方

がん免疫療法開発のガイダンス ~がん免疫療法に用いる細胞製剤の品質、安全性、非臨床有効性試験の考え方~

東京大学医科学研究所:がんウイルス療法

がん治療用ウイルス製造及び非臨床試験に関するガイドライン

国立成育医療研究センター病院

遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保に関する指針改正案 (意見聴取終了)

造腫瘍性関連ガイドラインの策定作業

臨床研究 再生医療安全性確保法トラック

- 幹細胞・再生医学戦略作業部会
(文科省、H27.8.7)
 - 再生医療の安全性確保に関する考え方についての早急な整理の必要性
 - 細胞の遺伝子変異の研究は不十分で腫瘍化の可能性についても未解明であるとの指摘
- 
- iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の在り方に係る研究
(厚労省・福井班、H27.12～)
 - 造腫瘍性を含む安全性に関し、臨床研究における評価指標・基準の当面の考え方に関する議論

薬機法トラック

- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品
実用化促進事業(厚労省、H24～)
- 【採択課題】
- 阪大院(医) 心筋・角膜・軟骨製品
 - 国成育セ(研究所) ES細胞由来製品
- 「再生医療等製品の腫瘍形成リスクに関する明らかなハザード(*)」の評価方法に関するガイドラインの合同検討班
(H27年度～)
- * 未分化・形質転換細胞の検出、*in vivo* 造腫瘍性試験の方法・留意点

主に考え方(←) (→)主に具体的試験法
ともに両トラックで共通に利用可能なものとなるのが理想的

再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)のための未分化・ 形質転換細胞検出試験ガイドライン案策定合同WG

WGメンバー

- | | | |
|------------|------|-------------------------|
| □ 総括研究代表者 | 澤 芳樹 | 大阪大学大学院医学系研究科(心筋・角膜・軟骨) |
| | 斎藤博久 | 国立成育医療研究センター研究所(ES細胞) |
| □ 研究分担者 | 齋藤充弘 | 大阪大学医学部附属病院 |
| | 岡田 潔 | 大阪大学医学部附属病院 |
| | 佐藤陽治 | 国立医薬品食品衛生研究所(座長・事務局) |
| | 安田 智 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| □ 研究協力者 | 青井貴之 | 神戸大学大学院医学研究科 |
| | 梅澤明弘 | 国立成育医療研究センター研究所 |
| | 川真田伸 | 先端医療振興財団 |
| | 中村雅也 | 慶應義塾大学医学部整形外科学 |
| | 松山晃文 | 医薬基盤・健康・栄養研究所 |
| | 森尾友宏 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 |
| □ スーパーバイザー | 早川堯夫 | 近畿大学薬学総合研究所(課題PO) |
| □ オブザーバー | 藤田理恵 | PMDA再生医療製品等審査部 |

再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)のための未分化・形質転換細胞検出試験ガイドライン案策定合同WG

混入未分化・形質転換細胞検出試験GL (検討課題*)	H26	H27	H28
目的外の形質転換細胞の混入・発生と異常増殖	データの取得・調査・まとめ 各採択課題研究班	GL案作成 WG	ドラフト 調整 厚労省・PMDA パブコメ・発出
未分化細胞の混入・残存と異所性組織形成	データの取得・調査・まとめ 各採択課題研究班	GL案作成 WG	ドラフト 調整 厚労省・PMDA パブコメ・発出
投与環境における腫瘍形成・がん化の可能性の評価	データの取得・調査・まとめ 各採択課題研究班	GL案作成 WG	ドラフト 調整 厚労省・PMDA パブコメ・発出

* 自己・同種指針、幹細胞5指針の「非臨床安全性試験」に挙げられた造腫瘍性関連の評価項目

「ヒト細胞加工製品の品質・安全性評価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)」 平成28年3月4日現在

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)

H28年度前半:
最終ドラフトを厚労省に提出(予定)
⇒パブコメ

付表1 混在する未分化iPS/ES細胞の検出法の詳細

試験法	in vivo造腫瘍性試験 (NOG x Matrigel, 皮下投与)	軟寒天コロニー形成試験	フローサイトメトリー
目的	造腫瘍性細胞の検出	足場非依存的増殖 (悪性形質転換細胞)の検出	未分化な多能性幹細胞の検出
所要時間	12-16週間		1日
利点	<ul style="list-style-type: none"> 直接的 臨床適用相当部位の微小環境での造腫瘍性を評価可能 ⇒非臨床安全性試験に適用可能		<ul style="list-style-type: none"> 短時間・簡便 個々の細胞を解析し、マーカー分子の発現量を評価可能
欠点・注意点	<ul style="list-style-type: none"> 費用と時間がかかる 専用動物施設が必要 スループットが低い 腫瘍の由来が形質転換細胞か多能性幹細胞かを区別するには、病理的評価等が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ヒトiPS細胞検出には使用できない(分散誘導性細胞死のため) 	<ul style="list-style-type: none"> 間接的 ゲーティングが結果に影響
検出限界又は検出力	hRPE2.5出力に5個中に1,000個(0.4%)の割合で混入するhiPS細胞を50%の確率で検出		hRPE中の0.1%のiPS細胞 (マーカー:TRA-1-60)
出典	Kanemura et al., Sci Rep. 2013	Kuroda et al., PLoS ONE. 2012	Kuroda et al., PLoS ONE. 2012

試験法	qRT-PCR	Droplet Digital PCR	GlycoStem-HP法	Essential-8/LN521培養増幅法
目的	未分化な多能性幹細胞の検出	未分化な多能性幹細胞の検出	未分化な多能性幹細胞の検出	未分化な多能性幹細胞の検出
所要時間	6時間	数時間	3時間以下 (培養上清回収から測定まで)	約1週間
利点	<ul style="list-style-type: none"> 迅速 簡便 高感度 	<ul style="list-style-type: none"> 迅速 簡便 高感度 	<ul style="list-style-type: none"> 非破壊的 簡便 高スループット 	<ul style="list-style-type: none"> 直接的 簡便 残存iPS細胞の特性解析が可能
欠点・注意点	<ul style="list-style-type: none"> 間接的 個々の細胞でのマーカー分子発現レベルは評価できない 	<ul style="list-style-type: none"> 間接的 個々の細胞でのマーカー分子発現レベルは評価できない 	<ul style="list-style-type: none"> 間接的 個々の細胞でのマーカー分子発現レベルは評価できない 培地成分が結果に影響 	<ul style="list-style-type: none"> 時間がかかる スループットが低い
検出限界又は検出力	hRPE中の0.002%以下のiPS細胞 (マーカー:LIN28)	ヒト心筋細胞中の0.001%のiPS細胞 (マーカー:LIN28)	HEK293T中の0.05%のiPS細胞(マーカー:H3+ポドカリキシン)	hMSC中の0.01-0.001%のiPS細胞 ヒト胚葉体中の0.1-0.01%のiPS細胞
出典	Kuroda et al., PLoS ONE. 2012	Kuroda et al., Regen Ther. 2015	Tateno et al., Sci Rep. 2014	Tano et al., PLoS ONE. 2014

付表2 混在する形質転換細胞の検出法の詳細

試験法	<i>in vivo</i> 造腫瘍性試験 (NOG x Matrigel, 皮下投与)	軟寒天コロニー形成試験	デジタル 軟寒天コロニー形成試験	細胞増殖特性解析
目的	造腫瘍性細胞の検出	足場非依存的増殖 (悪性形質転換細胞)の検出	足場非依存的増殖 (悪性形質転換細胞)の検出	不死化細胞 (形質転換細胞)の検出
所要時間	16週間以上	3-4週間	3-4週間	4週間またはそれ以上
利点	<ul style="list-style-type: none"> 直接的 臨床適用相当部位の微小環境での造腫瘍性を評価可能 <p style="text-align: center;">↓</p> 非臨床安全性試験に適用可能	<ul style="list-style-type: none"> 安価 悪性形質転換細胞を単離・特性解析できる 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性形質転換細胞を単離・特性解析できる 	<ul style="list-style-type: none"> 安価で簡便 良性も悪性も幅広く不死化細胞を検出
欠点・注意点	<ul style="list-style-type: none"> 費用と時間がかかる 専用動物施設が必要 良性不死化細胞検出不能 	<ul style="list-style-type: none"> 造腫瘍性細胞の有無は間接的に判断 浮遊系細胞には使えない 良性不死化細胞検出不能 	<ul style="list-style-type: none"> 造腫瘍性細胞の有無は間接的に判断 浮遊系細胞には使えない 良性不死化細胞検出不能 イメージスキャナーが高価 	<ul style="list-style-type: none"> 造腫瘍性細胞の有無は間接的に判断 (良性と悪性を区別できない)
検出限界 または 検出力	hMSCに $1/1E+6$ (0.0001%) の割合で混入するHeLa細胞 (10個)を17%の確率で検出	hMSCに $1/1E+3$ (0.1%) の割合で混入するHeLa細胞 (計算上は0.02%)	hMSCに $1/1E+7$ (0.00001%) の割合で混入するHeLa細胞 を検出可能	hMSCに $1/1E+5$ (0.001%) の割合で混入するHeLa細胞 は検出可能
出典	Kusakawa <i>et al.</i> , <i>Regen Ther.</i> 2015	Kusakawa <i>et al.</i> , <i>Regen Ther.</i> 2015	Kusakawa <i>et al.</i> , <i>Sci Rep.</i> 2015	Kono <i>et al.</i> , <i>Biologicals.</i> 2015

造腫瘍性関連ガイドラインの策定作業

臨床研究 再生医療安全性確保法トラック

- 幹細胞・再生医学戦略作業部会
(文科省、H27.8.7)
 - 再生医療の安全性確保に関する考え方についての早急な整理の必要性
 - 細胞の遺伝子変異の研究は不十分で腫瘍化の可能性についても未解明であるとの指摘



- iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の在り方に係る研究
(厚労省・福井班、H27.12～)
 - 造腫瘍性を含む安全性に関し、臨床研究における評価指標・基準の当面の考え方に関する議論

薬機法トラック

- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品
実用化促進事業(厚労省、H24～)

【採択課題】

- 阪大院(医) 心筋・角膜・軟骨製品
- 国成育セ(研究所) ES細胞由来製品

「再生医療等製品の腫瘍形成リスクに関する明らかなハザード(*)」の評価方法に関するガイドラインの合同検討班

(H27年度～)

* 未分化・形質転換細胞の検出、*in vivo* 造腫瘍性試験の方法・留意点

主に考え方(←) (→)主に具体的試験法
ともに両トラックで共通に利用可能なものとなるのが理想的

新しいガイドライン等に関するまとめ

1. 国内では各種のガイドライン等の整備が進んでおり、今後、製品開発の効率化が期待できる。ガイドライン策定事業の終了のタイミングからすると、平成28年度はガイドライン案ラッシュが予想される。

パブコメ等での関係者の皆さまのご協力、
よろしくお願いします！！

2. 細胞加工物については、国際的な規制調和の動きは、まだ本格的とは言えない。したがって、発出される国内ガイドライン等をできるだけ早く海外に発信することも重要。