

## 再生医療製品実用化促進のための国立医薬品食品衛生研究所における トランスレーショナルリサーチ

佐藤陽治

### Translational/regulatory science researches of NIHS for regenerative medicine and cellular therapy products

Yoji Sato

In 2013, the Japanese Diet passed the Regenerative Medicine Promotion Act and the revisions to the Pharmaceutical Affairs Act, which was also renamed as the Therapeutic Products Act (TPA). One of the aims of the new/revised Acts is to promote the development and translation of and access to regenerative/cellular therapies. In the TPA, a product derived from processing cells is categorized as a subgroup of “regenerative medicine, cellular therapy and gene therapy products” (RCGPs), products distinct from pharmaceuticals and medical devices, allowing RCGPs to obtain a conditional and time-limited marketing authorization much earlier than that under the conventional system. To foster not only RCGPs, but also innovative pharmaceuticals and medical devices, the Ministry of Health, Labour and Welfare recently launched Translational Research Program for Innovative Pharmaceuticals, Medical Devices and RCGPs. This mini-review introduces contributions of the National Institute of Health Sciences (NIHS) to research projects on RCGPs in the Program.

Keywords: Regenerative Medicine, Cellular Therapy, Regulation, Regulatory Science, Safety

#### 1. はじめに

厚生労働省は平成24年度から、医薬品等審査迅速化事業補助金「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」(革新的医薬品等実用化促進事業)を実施している。

革新的医薬品等実用化促進事業の目的は、最先端の技術を研究している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)の間で人材交流を実施し、革新的技術を習得した人材の育成を図ることとされている。平成26年度4月現在、24機関の研究課題が採択・実施されている。

To whom correspondence should be addressed:

Yoji Sato; Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-yoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9373; Fax: +81-3-3700-9373; E-mail: yoji@nihs.go.jp

政府『第4期科学技術基本計画』(平成23~27年度)の基本方針の一つ「ライフイノベーションの推進」の一環として、「iPS細胞、ES細胞(胚性幹細胞)、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進する」ということが掲げられて以来、再生医療及びそれに用いられる再生医療製品の実用化推進は、これまで一貫して政府の方針となっている。平成25年4月には『再生医療推進法』(正式名『再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れ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』)が成立し、国が「治療等に際して、最先端の科学的知見等を生かした再生医療を世界に先駆けて利用する機会が国民に提供されるように施策を進め」、「研究開発から実用化、医療としての供給まで一貫して支援する」ことになった。また、平成25年6月に閣議決定された『日本再興戦略』では、「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進」、「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」が標榜されている。さらに、平成25年

11月には国会で『薬事法』が改正・改称され、『薬機法』（正式名称『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』）が成立している。『薬機法』では、従来の「医薬品」「医療機器」という製品区分とは別に、再生医療製品（細胞・組織加工製品）と遺伝子治療製品からなる「再生医療等製品」という製品カテゴリーが新たに設けられたとともに、その承認について、審査手続きを簡素化し、早期の実用化が可能となる。このような一連の政府・国会の積極的な動きに即応するという意味において、革新的医薬品等実用化促進事業の中でも再生医療製品を対象とした課題の実施・展開は非常に重要である。

前述の革新的医薬品等実用化促進事業の24採択課題のうち、7課題が再生医療製品の開発に関するものであり、さらにこのうち表1にある4課題において、国立衛研との人材交流が実施されている。

## 2. 各採択課題の概要

### 2.1 国立成育医療センター研究所

〔総括研究代表者〕 斎藤博久（研究所副所長）

〔目的〕 ヒト胚性幹（ES）細胞の樹立及び安全性にかかる要素技術開発に成功したという実績を踏まえ、ES細胞を加工した製品の安全性及び有効性の評価方法の開発及びその実践を目的としている。

〔期待されるガイドライン等〕 ES細胞を加工した製品や、ES細胞を活用した医薬品等のスクリーニングや有効性・安全性の評価方法に関するガイドライン等

〔研究〕 本課題では、ヒトES細胞独自の安全性基準の確立を目指し、造腫瘍性試験及び細胞の品質検査等の各種試験法の開発、性能評価を実施し、株化細胞であるヒトES細胞独自の安全性・品質管理の方策の確立、前臨床研究における安全性の評価の考え方を提示することを目指している。将来的には本研究を活用した、ES細胞製剤の品質・安全性判断基準を提示することを目指しており、臨床試験へのよりスムーズな移行がなされると期待される。

〔人材交流〕 国立成育医療センター研究所からは職員をPMDA及び国立衛研に派遣し、ES細胞に関するレギュラ

トリーサイエンス研究を実施、これらの研究を踏まえ、最新技術を評価できる人材育成を行っている。また、PMDA及び国立衛研から派遣される職員に対し、国立成育医療センター研究所では臨床・前臨床に関する高度な専門知識の提供を行い、相互の交流によって、レギュラトリーサイエンス研究による医療イノベーションの推進を図っている。具体的には、国立衛研から国立成育医療センター研究所へは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画しており、国立成育医療センター研究所から国立衛研へは研究員1名が派遣され、新規造腫瘍性評価法の開発に取り組んでいる。

### 2.2 大阪大学大学院医学系研究科

〔総括研究代表者〕 澤芳樹（心臓血管外科学教授）

〔目的〕 橋渡し研究拠点／早期探索的臨床研究拠点として未来医療センターを中心に、再生医療の実現に向けたトランスレーショナルリサーチを積極的に推進してきたこと、及びヒト幹細胞臨床研究では、心筋シートや角膜シートなど6件のプロトコルが承認（国内最多）されているという実績を基礎に、本研究では、レギュラトリーサイエンス研究を展開することにより、審査体制の充実による再生医療製品の普及加速と世界展開に資することを目指している。

〔期待されるガイドライン等〕 再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法に関し、審査ガイドラインに反映されるリフレクションペーパーを作成することを予定している。なお、既に本課題の分担研究班「『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG」（代表：筆者）は、従来のバイオ医薬品を主に想定して策定された「生物由来原料基準」を先端的な再生医療等製品に文字通り適用した場合の問題点とその合理的解決策に関する提言をまとめ、報告書として平成26年1月に発表している<sup>1)</sup>。平成26年7月末にパブリックコメント募集が開始された「生物由来原料基準改正案」<sup>2)</sup>には、本WG報告書の提言が多分に盛り込まれている。

〔研究〕 本研究では、心臓、角膜、軟骨、皮膚、消化器を対象に、各臓器別の再生医療等製品に関するレギュラトリーサイエンス研究（品質・有効性・安全性評価法開

表1 国立衛研が協力する革新的医薬品等実用化促進事業再生医療製品分野課題

研究機関	研究対象	派遣職員数	
		国立衛研から	国立衛研へ
国立成育医療センター研究所	ES細胞加工製品	1	1
大阪大学大学院医学系研究科	心筋シート、角膜シート、軟骨等	3	2
先端医療振興財団／医薬基盤研究所	加工細胞の品質評価	1	2
理化学研究所	iPS/ES細胞加工製品	1	0

発、製造管理手法開発)を展開するとともに、人工多能性幹(iPS)細胞を原材料とした製品の評価に関するレギュラトリーサイエンスとしてiPS細胞由来心筋細胞、iPS細胞由来角膜上皮細胞の品質・安全性評価法の開発を行う。これらの結果はリフレクションペーパーとしてまとめ、より俯瞰的なガイドラインに反映させることが期待されている。

[人材交流] 大阪大学大学院医学系研究科とPMDA及び国立衛研との人材交流により、最先端情報の共有を行う。具体的には、国立衛研から大阪大学大学院医学系研究科へは筆者並びに医療機器部長、遺伝子細胞医薬部第四室室長の3名が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。大阪大学大学院医学系研究科から国立衛研へは、講師1名及び特任研究員1名が派遣され、iPS細胞由来製品の品質・安全性評価法方法の開発に取り組んでいる。

### 2.3 先端医療振興財団(平成24・25年度)／医薬基盤研究所(平成26年度～)

[総括研究代表者] 松山晃文(難治性疾患治療開発・支援室研究リーダー)

[目的]再生医療製品のレギュラトリーサイエンスに基づく迅速な薬事審査に向け、人事交流を介してPMDA及び国立衛研並びに京都大学再生医科学研究所と継続的な協調・共同体を構築、CMC(Chemistry, Manufacturing and Control)評価として培地評価・非侵襲非破壊の細胞品質評価ガイドラインを作成し、非臨床試験パッケージを提案する。これらを統合してMCP-CTD(Minimum Consensus Package-Common Technical Document)として提案、再生医療実用化にむけた隘路解消(Critical Path Initiative for Regenerative Medicine)へ寄与する。

[期待されるガイドライン等]iPS/ES/体性幹細胞の実用化のための培養ガイドライン(無血清培地・iPS/ES/体性細胞の品質評価)及び再生医療/細胞治療製造販売承認申請CTD作成ガイドライン

[研究]各種培養条件でのiPS/ES/体性幹細胞の形質データを取得することにより、動物由来成分を利用しない培地組成のありかたを検証する。形質データを取得法としての非侵襲非破壊の細胞品質評価法の開発・性能評価も同時に実施する。また、同データをもとに、スコア方式による培地リスク予測法を確立し、これらに基づき、再生医療等製品の原料・中間体としてのiPS/ES/体性幹細胞の評価指標ガイドラインを作成する。さらに、非臨床試験パッケージのあり方・盲点を、体性幹細胞由来製品をモデルケースとして提示する。

[人材交流] 開発者側とPMDAないし国立衛研との人材交流により、最新情報の共有と人材育成を行っている。

具体的には、国立衛研からは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。国立衛研へは総括研究代表者側から研究員2名が派遣され、体性幹細胞由来製品及びiPS細胞株の新規品質評価手法の開発に取り組んでいる。

### 2.4 理化学研究所

[総括研究代表者] 高橋政代(網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー)

[目的]多能性幹細胞由来細胞最終製品(エンドプロダクト)の同等性判断の根拠の提示方法の開発、及びそれをふまえた自家、他家移植における非臨床試験パッケージのありかたの検討を行う。

[期待されるガイドライン等]iPS細胞由来網膜細胞の品質・有効性・安全性に関するガイドライン、再生医療における細胞品質・同等性・安全性・有効性に関するより俯瞰的なガイドライン

[研究]本研究では、多能性幹細胞加工製品(iPS細胞由来網膜色素上皮細胞)に関し、最終製品の品質・同等性の評価法を開発する。さらに、最終製品の品質及び同等性を担保するためのiPS細胞株(原料又は中間製品)の品質及びその同等性の評価方法の確立を目指す。これらの研究を通じ、臨床に適合した最終製品の品質を確保するという目的を達成するために必要なiPS細胞株の品質のありかた、及び異なるiPS細胞株を原料として同等な品質の最終製品を製造することの可能性・妥当性の検討を行う。

[人材交流]国立衛研からは筆者が技術的・科学的問題に関する意見交換に参画している。本研究課題では、国立衛研への理化学研究所職員の派遣はない。ただし、筆者並びに遺伝子細胞医薬部第四室室長、同研究員の計3名が、平成22年度から別途、科学技術振興機構(JST)の「健康研究成果の実用化加速のための研究・開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム」における先端医療振興財団の採択課題「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」の分担研究として、iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の品質・安全性評価法の開発研究を実施している。また、JSTの課題の中では、先端医療振興財団の2名の研究員が国立衛研の協力研究員となり、共同研究を展開している。本課題及び上記JSTの課題の成果は、理化学研究所と先端医療振興財団による世界初のiPS細胞の臨床応用の開始に大きく貢献している。

### 引用文献

- 1) 佐藤陽治:『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG報告書(2014年1月)<http://www.nih.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispssc/pdf/saisei->

material%20WG%20report%202013.pdf (平成26年 8月 3日最終アクセス)

- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課／医療機器・再生医療等製品審査管理室：生物由来原料基準の一部を改正する件（案）について（2014年 7月30日公示）  
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495140149&Mode=0> (平成26年 8月 3日最終アクセス)