



平成28年9月19日

第26回 日本医療薬学会年会  
シンポジウム「iPS細胞を用いた新しい医療と創薬を考える」

# 再生医療等製品（細胞加工製品）の 品質・安全性確保と規制

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  
および厚生労働省ならびに日本再生医療学会の公式な見解では必ずしもありません

# I . 薬事法の改正（薬機法）

# 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

# 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”，“薬機法”）

## 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）

# 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(1)

## 改正の内容①

### 【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＞

「再生医療製品」「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

「組織工学製品」

「細胞治療薬」

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）

「遺伝子治療薬」「遺伝子治療用製品」

## (参考)再生医療等製品に該当しないものの例

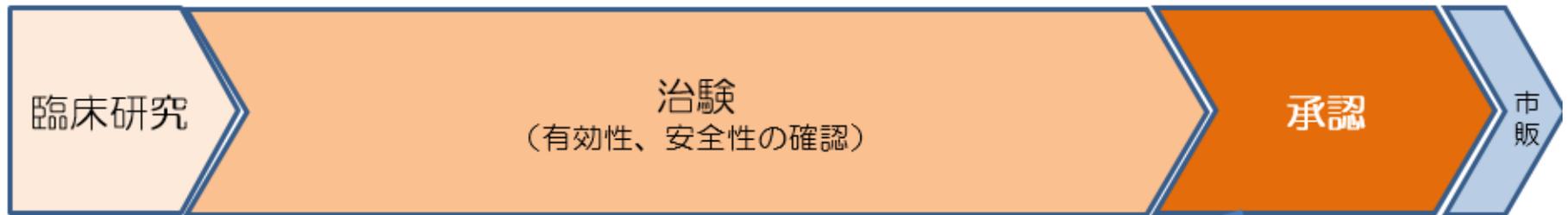
- ヒト赤血球・ヒト血小板・新鮮凍結血漿
- 血漿分画製剤
- 移植医療(造血幹細胞、臓器等)
- 生殖補助医療用の受精胚及び配偶子
- プラセンタエキス(胎盤組織)
- ヒト羊膜、ヒト硬膜
- 生体弁
- 創傷用ハイドロゲルや無機多孔体等の足場材料
- 入歯・骨セメント
- 人工関節・人工血管
- 細胞保存液、細胞の培養上清
- 生物学的製剤基準に記載されている弱毒生ワクチン
- アンチセンスオリゴヌクレオチド・核酸誘導體
- リボザイム、アプタマー

# 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(2)

## 改正の内容② 【条件及び期限付承認制度の導入】

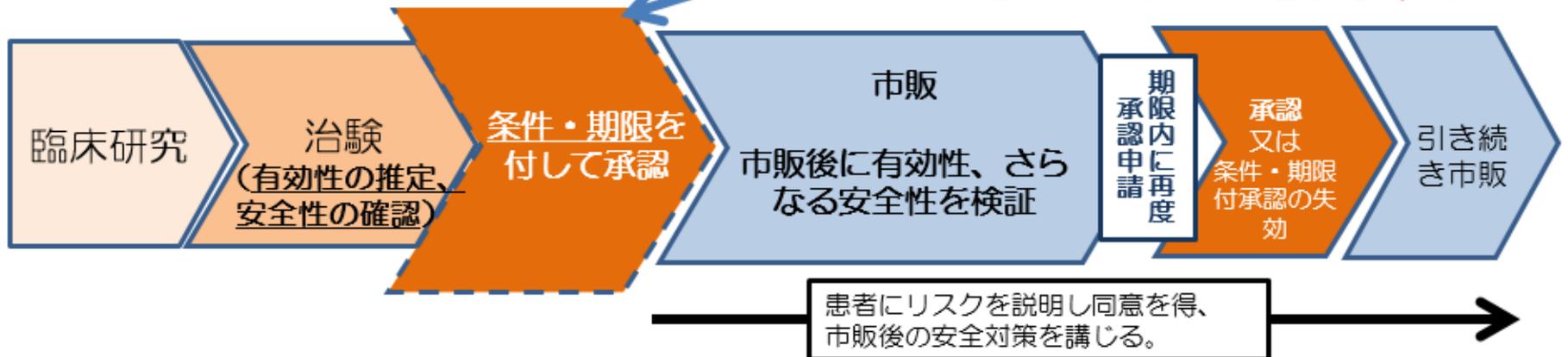
### 【従来の承認までの道筋】

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞  
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。



### 【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く！



- 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を行うことが可能。

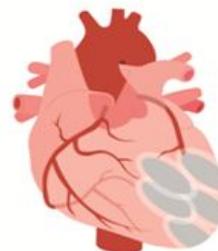
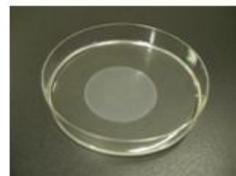
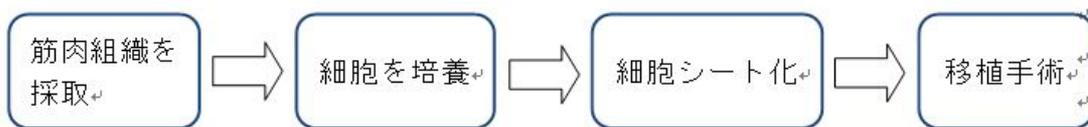
# 再生医療等製品としての製造販売承認



平成27年に2品目が再生医療等製品として製造販売承認取得  
(うち1品目は条件・期限付き承認)

1. ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞「テムセル HS注」 JCRファーマ  
(適応症:造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病)

2. ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート「ハートシート」 テルモ株式会社  
(適応症:虚血性心疾患による重症心不全)  
【条件・期限付き承認】



細胞シートが移植された心臓  
(イメージ)

<https://www.terumo.co.jp/pressrelease/detail/20141031/141>

## Ⅱ. 細胞加工製品の品質・安全性の確保

論文発表10年!ここまできたiPSビジネス

週刊 **ダイヤモンド**

特別2  
**司法と原発**  
窮地の電力会社

DIAMOND  
WEEKLY 2016  
定価 710円 6/11

世界を変える

# iPS

目の次は  
パーキンソン病  
iPS研究最前線

主導権を握れるのか  
世界38兆円市場  
争奪戦が勃発!

ゲノム編集から  
遺伝子検査まで  
新たな医療の幕開け

iPSブームに便乗する  
“美容系”再生医療の間

第104巻23号 / 毎週土曜日発行 / 平成28年6月11日発行 / 大正2年5月10日第3種郵便物指定

# 再生医療の実現化で重要なこと

**「安全性の確保」**



**「移植細胞(細胞加工物)の品質の確保」**

# ハザード(危害要因)とリスク

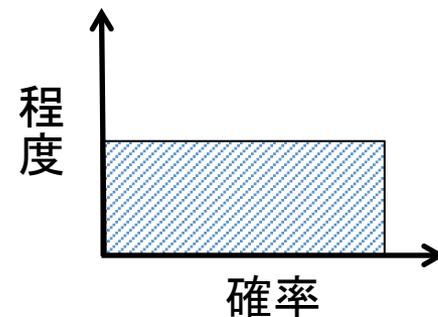
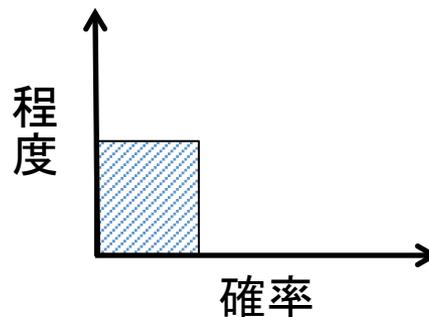
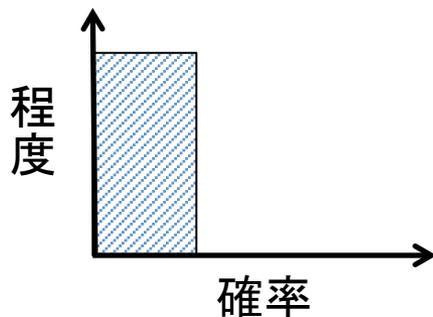
## 例) 自動車に乗る場合

- ◆ ブレーキの調子が悪い
- ◆ 道がデコボコ
- ◆ ハイヒールを履いて自動車に乗っている

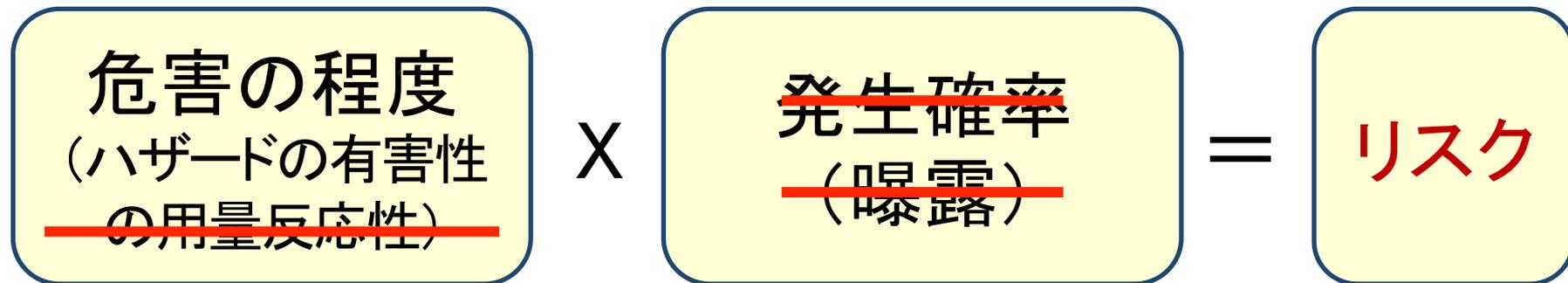


・・・といった、事故を起こす原因になると考えられることを「ハザード」と言います。

そのような状況で事故を起こしてしまう**確率**と  
どれくらいのケガをするかという**程度**を表したものが「**リスク**」です。



# 再生医療で使う移植細胞(細胞加工物)のリスク低減策



## 細胞加工物の場合

反応性に動物種差、異種免疫反応

ヒトでの経験に乏しい⇒ヒトでの「発生確率」が分からない



リスクを下げる対策としては、安全上明らかな問題がないか  
ハザード(危害要因)を同定し、技術的に可能な限り低減することが基本

# 移植細胞（細胞加工物）のリスク（例）

- 感染症の伝搬（←ウイルス、細菌、真菌）
  - 不純物混入（←血清、抗生物質、有害細胞）
  - 腫瘍形成（←造腫瘍性細胞）
  - 好ましくない免疫反応（←他人由来の細胞）
  - 細胞特性の意図しない変化
  - 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
  - 好ましくない体内分布
- 
- 製品を使用しないことによる治療機会喪失

# 再生医療に用いるES/iPS細胞由来細胞の品質または安全性の上での課題は？

## ES細胞

- ヒトの胚を壊して取り出したものから作るため、倫理的問題が生じる。
- 他人由来の細胞のため、移植時に拒絶反応が生じる。

## iPS細胞

- 作製方法によっては外来遺伝子が染色体上に残存する。

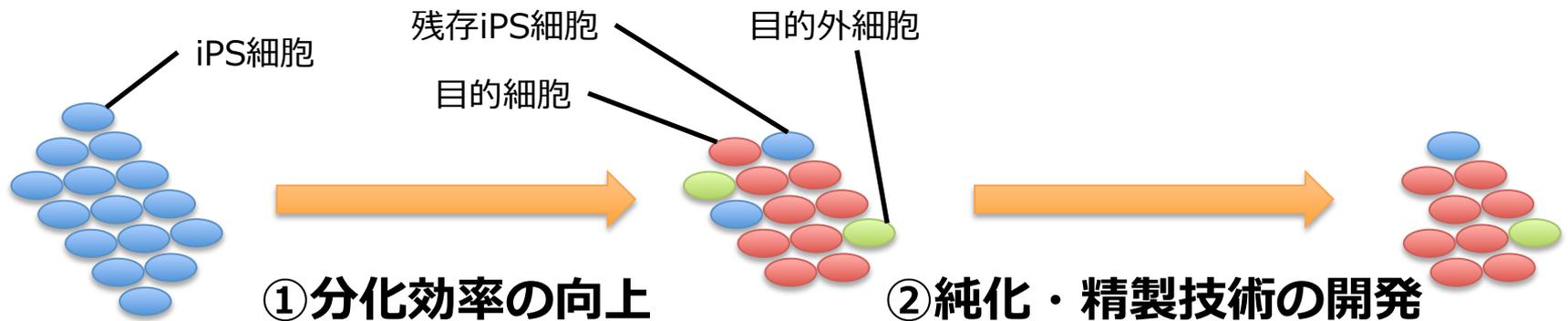
## ES細胞とiPS細胞に共通

- 分化後も腫瘍形成能をもつ未分化細胞が残存／混入している可能性
- 培養中に腫瘍形成能をもつ形質転換細胞が発生／混入する可能性
- 目的とする細胞への効率的な分化誘導方法の開発が必要
- 目的とする細胞の精製方法の開発が必要

# ヒトES/iPS細胞加工製品の 腫瘍形成リスクに関するハザード

- 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。
- 培養に伴う**造腫瘍性形質転換細胞**の出現の可能性もある。

**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**

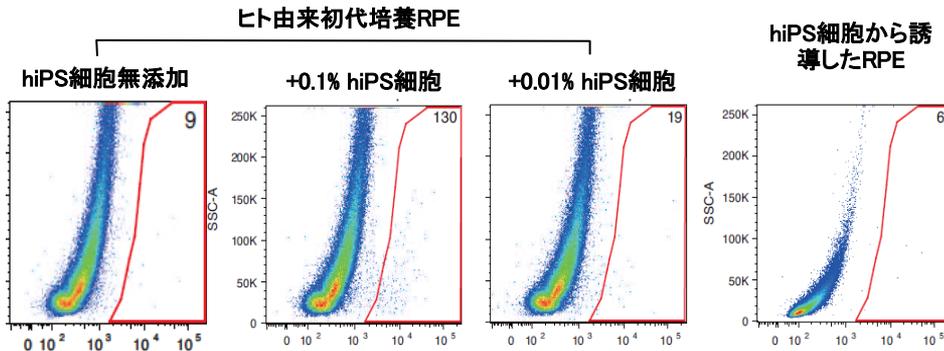


**③ 製品の「実用化」には、未分化ES/iPS細胞や造腫瘍性形質転換細胞の  
除去・残留を確認する試験法が不可欠**

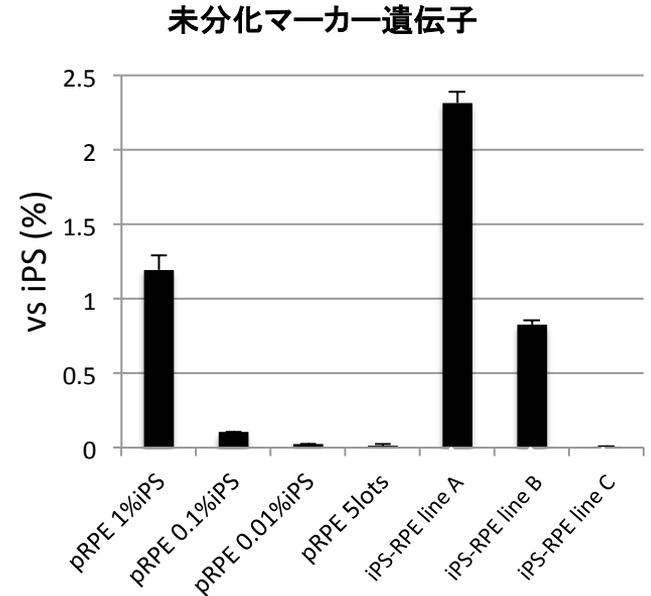
# ヒトiPS細胞に由来する分化細胞(移植細胞)に残存・混入する未分化なiPS細胞(造腫瘍性細胞)の検出方法の開発

(公財)先端医療振興財団等  
(公財)実験動物中央研究所との共同研究

## 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



## 遺伝子発現解析による評価



## 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)

分化細胞10万個に1個の割合でのiPS細胞残留も検出(世界最高感度)

# ヒトiPS細胞由来移植細胞の臨床研究開始



## ■ i P Sから網膜細胞 世界初の移植手術実施 神戸

ツイート 48

おすすめ 103

印刷



会見で笑顔を見せる高橋政代プロジェクトリーダー＝12日夜、神戸市中央区港島中町6（撮影・峰大二郎）

拡大

先端医療センター病院（神戸市中央区）と理化学研究所発生・再生科学総合研究センター（同）は12日午後、人工多能性幹細胞（iPS細胞）から網膜の細胞を作り、目の難病患者の網膜を再生させる臨床研究で、兵庫県内の70代女性に1例目の移植手術を実施した。iPS細胞から作った細胞が人の体に移植されるのは世界初。同病院は「患者の状態は安定し、成功と考えている」とし、今後は腫瘍ができないかなどの安全性や、視野の改善などの効果を検証する。

臨床研究は、目の奥にある網膜が傷んで視力が急激に落ち、失明の恐れもある「滲出（しんじゅつ）型加齢黄斑変性」の患者

神戸新聞(2014/9/12)



残存iPS細胞／造腫瘍性細胞の検出法の開発

# 先端医療の安全性・品質の確保の上での問題点

- 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・品質を評価する方法に乏しい（例：再生医療、遺伝子治療、核酸医薬）
- 技術の進歩により新しいタイプの分析ツールが開発されても、医薬品等の評価法として使えるのかがわからない
  - ⇒ 新しいタイプの分析ツールを医薬品評価に用いた時の能力と限界がわからない（例：次世代シーケンサー、デジタルPCR）

製品の評価法の開発・検証ための科学⇒レギュラトリーサイエンス

関係者が評価法の能力・限界についての理解を共有しないと、先端医療の実用化・社会受容は不可能

“イノベーション”

# 再生医療の実現化で重要なこと

「安全性の確保」



「移植細胞（細胞加工物）の品質の確保」



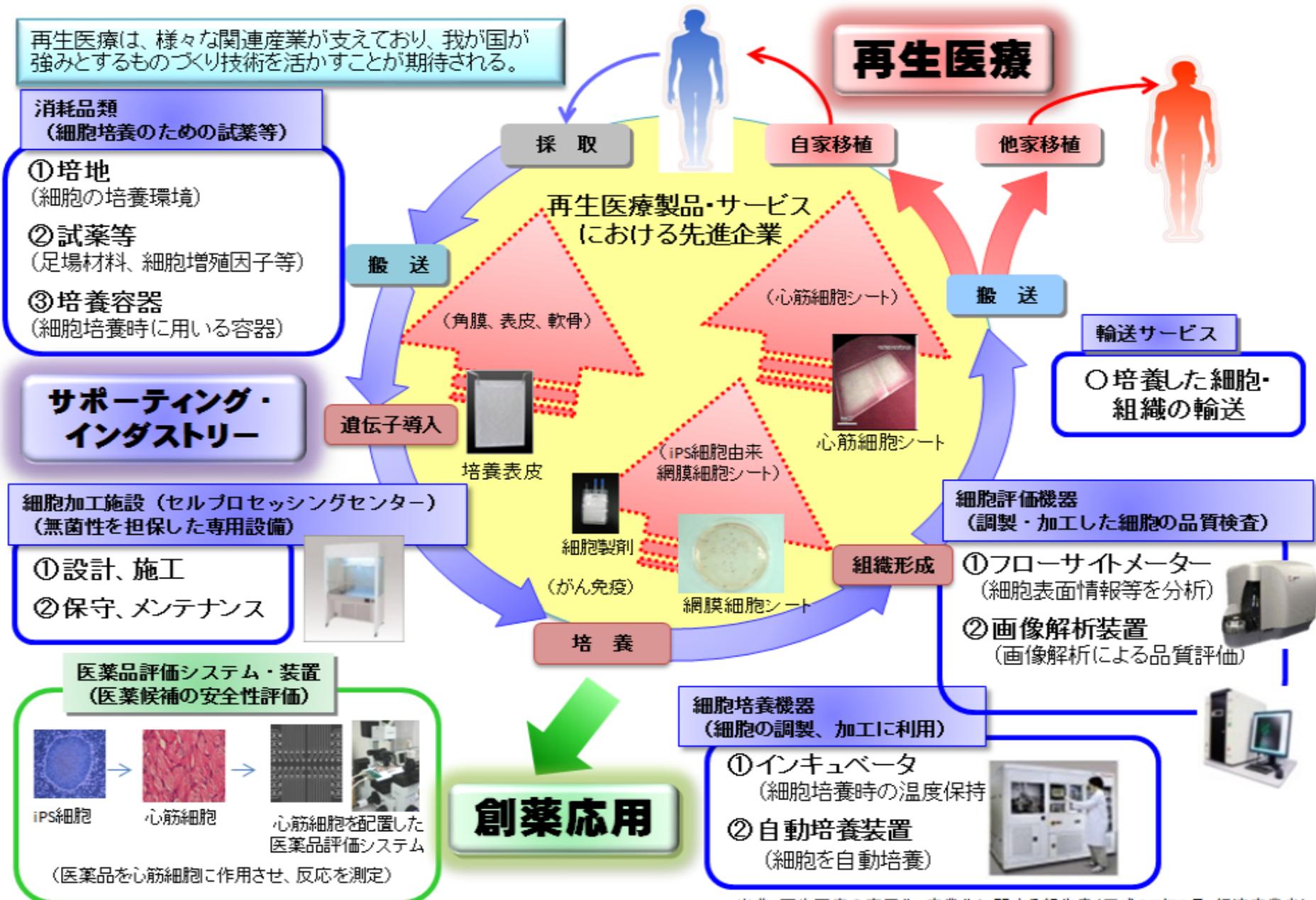
「目的に適った評価法を作る」

「各評価法の能力と限界を知る」

レギュラトリーサイエンス（評価科学）

# Ⅲ. 薬剤師と再生医療等製品

# 再生医療関連産業とバリューチェーンのイメージ



出典：再生医療の実用化・産業化に関する報告書(平成25年2月・経済産業省)

# ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞「テムセル® HS注」

## [適応症:造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)]

### 【形状、構造、成分、分量又は本質】

#### 1. 成分

本品は、1バッグ(10.8mL)中に下記成分を含有する。

| 成分    | 含量               | 備考                   |                   |
|-------|------------------|----------------------|-------------------|
| 構成細胞  | ヒト間葉系幹細胞         | 72×10 <sup>6</sup> 個 | ヒト骨髄液             |
| 副成分   | ジメチルスルホキシド       | 1.08mL               |                   |
|       | ヒト血清アルブミン        | 550mg                | 採血国:日本<br>採血方法:献血 |
|       | アセチルトリプトファンナトリウム | 12.04mg              |                   |
|       | カプリル酸ナトリウム       | 7.47mg               |                   |
|       | 塩化ナトリウム          | 46.17mg              |                   |
|       | 塩化カリウム           | 2.26mg               |                   |
|       | 塩化カルシウム水和物       | 1.65mg               |                   |
|       | 塩化マグネシウム         | 0.77mg               |                   |
|       | 炭酸水素ナトリウム        | 15.79mg              |                   |
|       | クエン酸ナトリウム水和物     | 3.68mg               |                   |
| 二酸化炭素 | 適量               |                      |                   |

本品は、骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンを、製造工程でウシ胎仔血清及びブタすい臓由来トリプシンを使用している。

#### 2. 形状

本品は、解凍状態では微黄白色～淡黄色の細胞懸濁液である。

### 【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞

液体窒素(気相中)

＜使用期限＞

直接容器及び外箱に記載された使用期限内に使用すること。

### 【取扱い上の注意】

＜記録の保存＞

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。



# ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート「ハートシート<sup>®</sup>」 (適応症:虚血性心疾患による重症心不全)

## 【形状、構造、成分、分量又は本質】

### 1. 本品の概要

本品は、虚血性心疾患で重症心不全となった患者の治療を目的として、医療機関において患者自身から採取した骨格筋に含まれる骨格筋芽細胞を製造所において培養して増殖させた後に、専用容器に充填して凍結保存したものを医療機関においてシート状に調製し、患者の心臓表面に5枚を移植して使用する再生医療等製品である。

### 2. 各構成体の概要

本品の各構成体の概要は以下のとおりである。なお、各構成体にはラベルを同梱することがある。ラベルは、使用者が識別のために構成体等に貼付して用いるものである。

| 構成体          | 数量   | 概要   |
|--------------|------|--|
| (1) 凍結保存細胞   | 1セット | 本品の主構成体であり、患者自身の骨格筋芽細胞を製造所で培養して増殖させた後に凍結保存したものである。                 |
| (2) 培地類      | 1セット | 本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製を行う際に、解凍した細胞の洗浄、骨格筋芽細胞シートの調製、試験検査に用いるものである。 |
| (3) シート調製器具類 | 1セット | 本品の副構成体であり、骨格筋芽細胞シートの調製、包装及び試験検査に用いるものである。                         |
| (4) 骨格筋容器    | 1本   | 本品の副構成体であり、医療機関において採取した骨格筋を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いる組織輸送液が充填された容器。  |
| (5) 血清分離器具類  | 1セット | 本品の副構成体であり、医療機関において採取した血清を製造販売業者の指定する施設へ輸送するために用いるものである。           |

# ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート「ハートシート<sup>®</sup>」 (適応症: 虚血性心疾患による重症心不全)

## 3.各構成体の形状、構造、構成細胞

### (1) 凍結保存細胞

| 構成体     | 標準分量    |
|---------|---------|
| ①凍結保存細胞 | 15～24本* |

\*: 培養を行った結果得られた細胞数に応じて、15～24本の範囲で増減する。

### (3) シート調製器具類

| 構成体                      | 標準分量 |
|--------------------------|------|
| * ①温度応答性培養皿 (10cm dish)  | 6枚   |
| * ②温度応答性培養皿 (3.5cm dish) | 1枚   |
| ③2mLピペット                 | 9本   |
| ④5mLピペット                 | 20本  |
| ⑤10mLピペット                | 14本  |
| ⑥25mLピペット                | 13本  |
| ⑦50mLピペット                | 29本  |
| ⑧225mLコニカルチューブ           | 6本   |
| ⑨チャック付袋                  | 50枚  |
| ⑩シリコンパッキン                | 7個   |
| ⑪50mLコニカルチューブ            | 25本  |
| ⑫250mL角型培地瓶              | 3本   |
| ⑬マイクロテストチューブ             | 20本  |
| ⑭個包装チップ (200 $\mu$ L)    | 10個  |
| ⑮個包装チップ (1000 $\mu$ L)   | 15個  |
| ⑯エンドトキシン試験用試験管           | 4本   |
| ⑰凍結保存容器                  | 50本  |

### (2) 培地類

| 構成体                  | 標準分量     |
|----------------------|----------|
| ①洗浄液                 | 800mL×2本 |
| ②シート調製培地             | 98mL     |
| ③HBSS (+)            | 500mL×2本 |
| ④液状チオグリコール酸培地        | 3本       |
| ⑤ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地 | 3本       |

### (4) 骨格筋容器

| 構成体    | 標準分量  |
|--------|-------|
| ①組織輸送液 | 100mL |

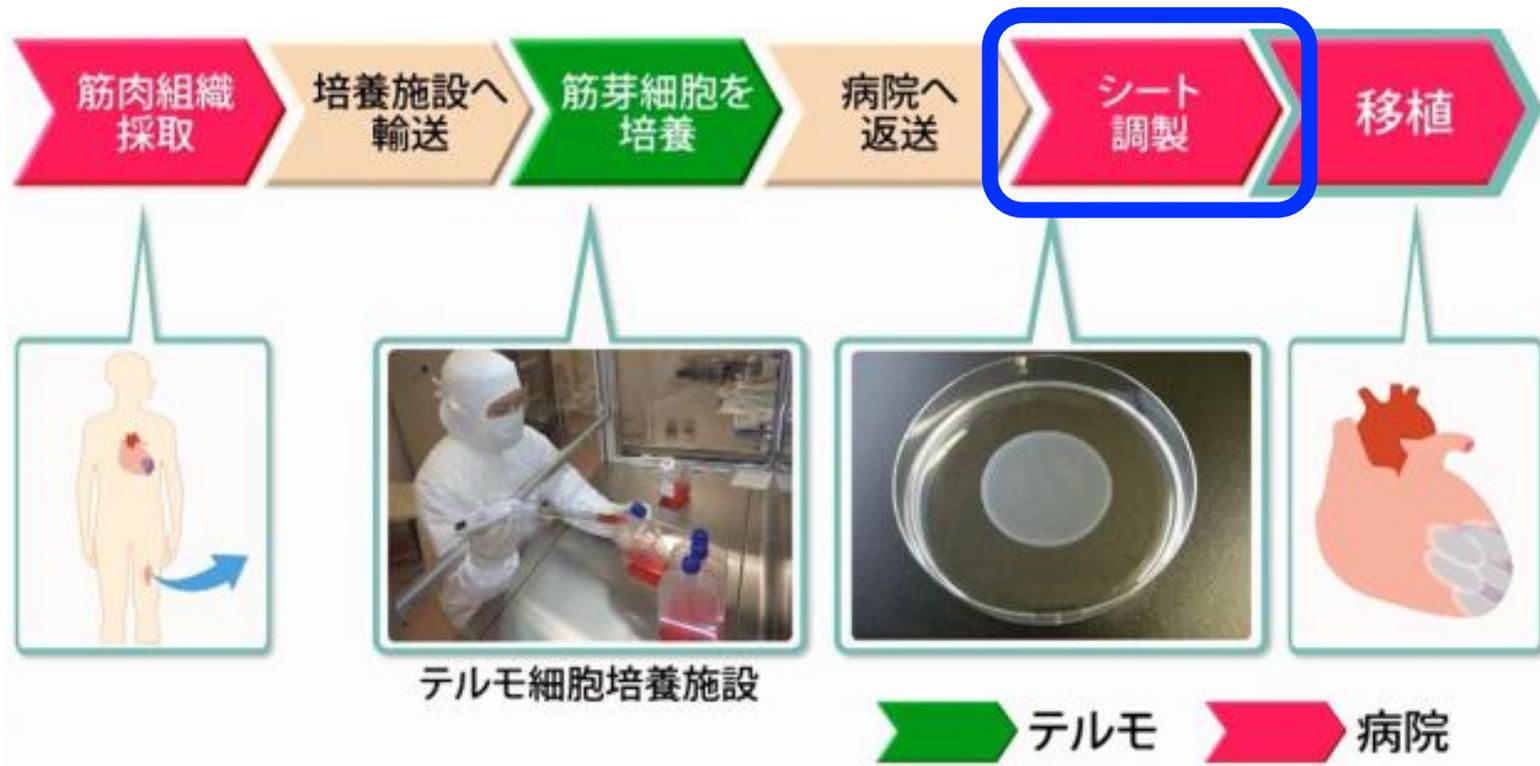
### (5) 血清分離器具類

| 構成体           | 分量   |
|---------------|------|
| ①血液成分分離バッグ    | 1セット |
| ②穿刺針          | 1本   |
| ③60mL角型培地瓶    | 1本   |
| ④15mLコニカルチューブ | 1本   |

# ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート「ハートシート®」

[適応症: 虚血性心疾患による重症心不全]

## ハートシートを用いた治療の流れ





JSRM

# 日本再生医療学会 臨床培養士認定制度

## 臨床研究から治験(製品化)への連続性



共通プラットフォームでのデータ蓄積

国際的標準化による日本発の再生医療の世界普及

- 細胞製剤加工施設(CPC)の施設運用基準
- 培養技術者の要件
- 培養品提供基準
- 運搬方法の標準化

**レベルに応じた技術と知識**

培養作業者  
施設管理者  
品質管理者  
衛生管理者  
培養作業指導者など

## 日本再生医療学会の取り組み

### 臨床培養士認定制度

**技術** 細胞の扱い  
CPC機器の扱い  
清潔操作  
観察・評価

**知識** 医療倫理  
細胞の性質  
再生医療法・規制  
疾患



臨床培養士

**経験**

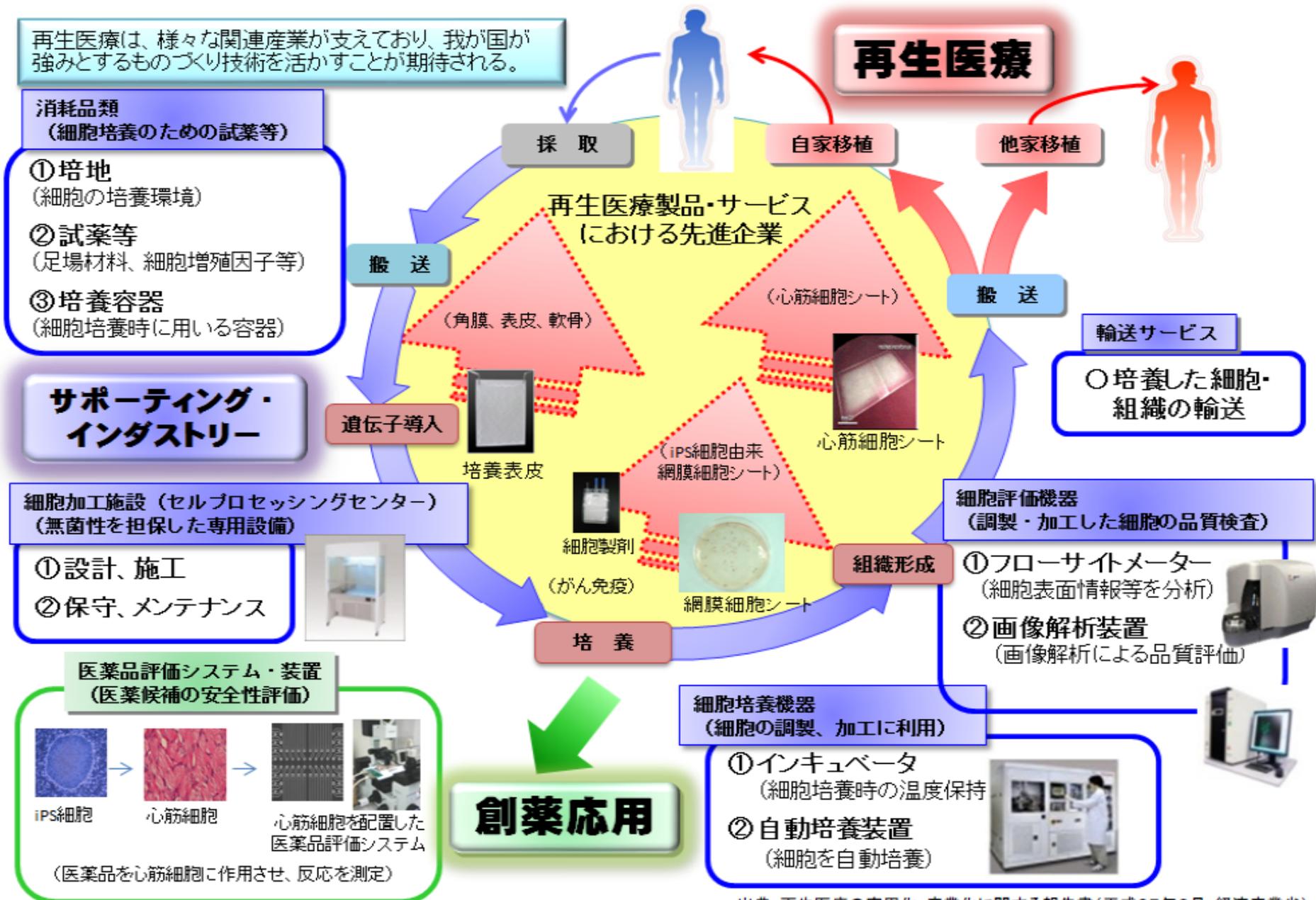
細胞培養の経験  
CPCでの経験  
企業での経験



培養技術者の要件の標準化

詳しくは日本再生医療学会HPをご覧ください

# 再生医療関連産業とバリューチェーンのイメージ



# Contact Information

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

E-mail: [yoji@nihs.go.jp](mailto: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

