



平成26年7月3日

ヒト幹細胞情報化推進事業(SKIP)セミナー

再生医療等製品／特定細胞加工物の 素材としての細胞の品質

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”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)

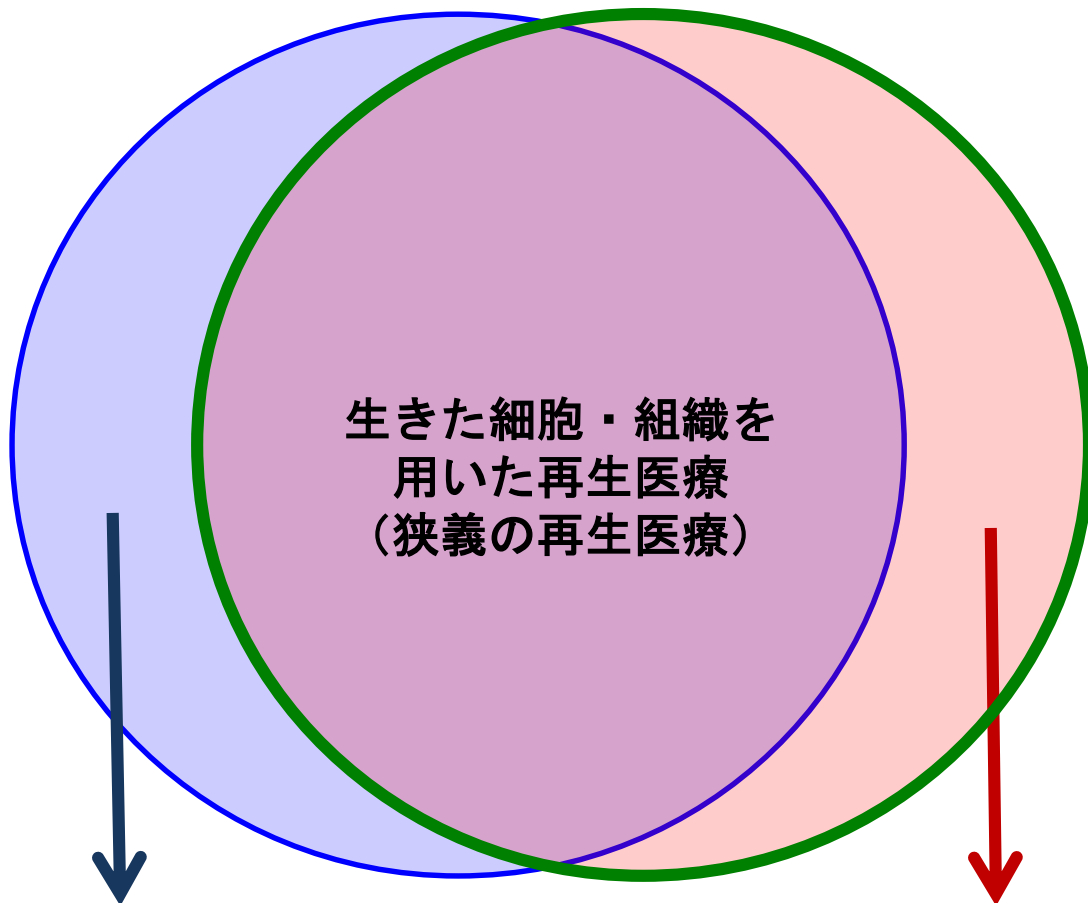
あり

なし

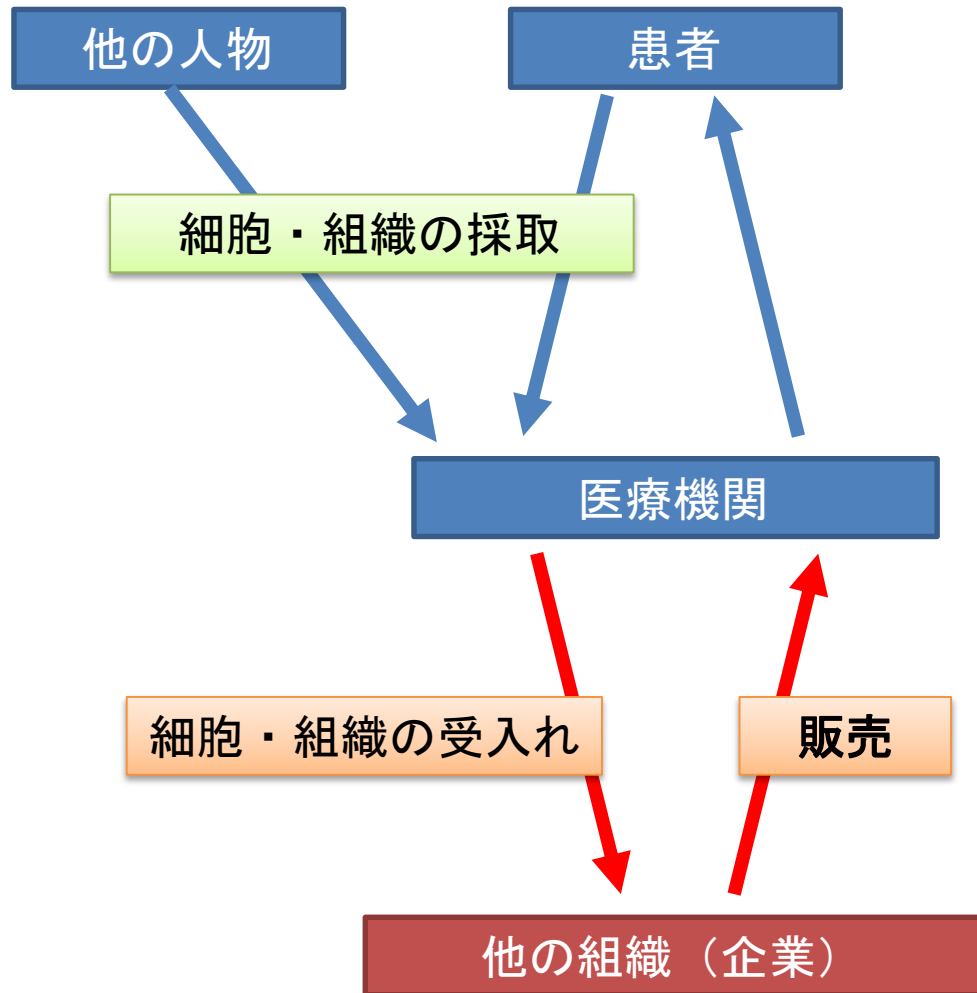
細胞・組織
(輸血・移植)

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)



再生医療・細胞治療と薬事法の関係



「日経バイオビジネス」（2005.8月号）から改変

治療を行う医師が自ら調製したヒト組織・細胞を、自らの患者に使用する場合
＝「医療行為」・「臨床研究」
＝薬事法の規制対象外

ヒト細胞・組織の培養、活性化、遺伝子導入などの加工
＝医薬品等の“製造販売行為”
＝薬事法に基づく規制の対象
“細胞・組織加工製品”
＝“再生医療等製品”の一類型

関連法の成立



1. 再生医療推進法(H25.5)

- 再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記した議員立法

2. 医薬品医療機器等法(改正薬事法)(H25.11)

- 新カテゴリー「再生医療等製品」の創設
- 再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入

3. 再生医療等安全性確保法(H25.11)

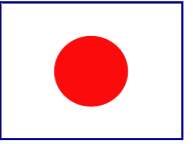
- 医師・歯科医師、細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託可能に
- 再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出＝国による監視

4. 健康・医療戦略推進法(H26.5)

- 「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」

5. 日本医療研究開発機構法(H26.5)

- 医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化



薬事法の改正

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）

医薬品医療機器等法(改正薬事法)における 「再生医療等製品」の定義

第二条の9

この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げるもの(医薬部外品及び化粧品を除く。)であって、政令で定めるものをいう。

「細胞・組織加工製品」「再生医療製品」

一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの

イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成

「組織工学製品」

ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防

「細胞治療薬」

二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

「遺伝子治療製品」「遺伝子治療薬」

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)

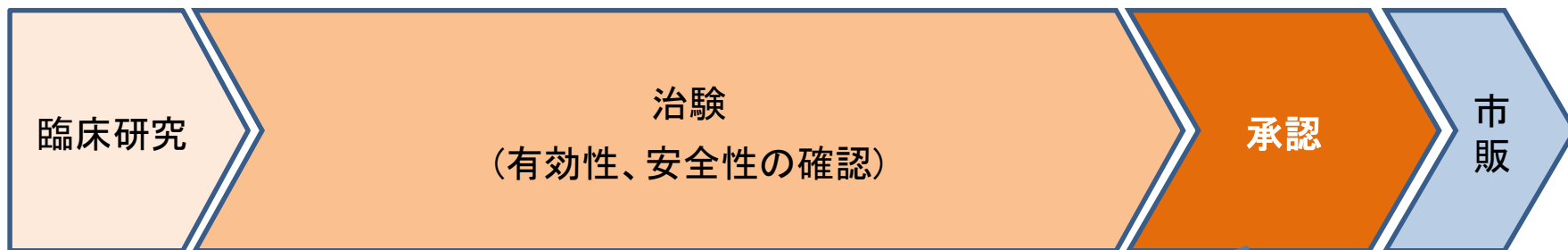
臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例：がん細胞免疫療法)

薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

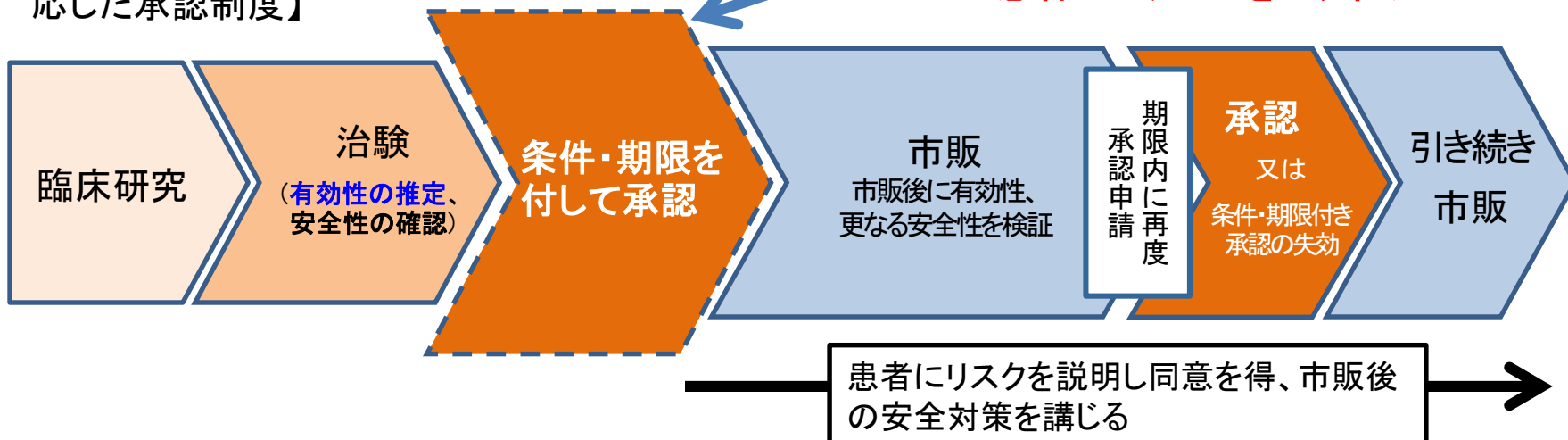
従来の大きな問題点:

- ヒトの細胞を用いることから品質に化合物のような均質性を求められない
 - 投与する医師の技術は経験／慣れとともに上昇することが多い
- ⇒ ⇒ ⇒ 有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要する

【従来までの道筋】

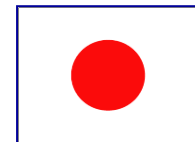


【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】



* 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



再生医療安全性確保法

再生医療安全性確保法の概要

趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

法案の内容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種:iPS細胞等、第2種:体性幹細胞等、第3種:体細胞等。

2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
- 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

4. 特定細胞加工物の製造の許可等

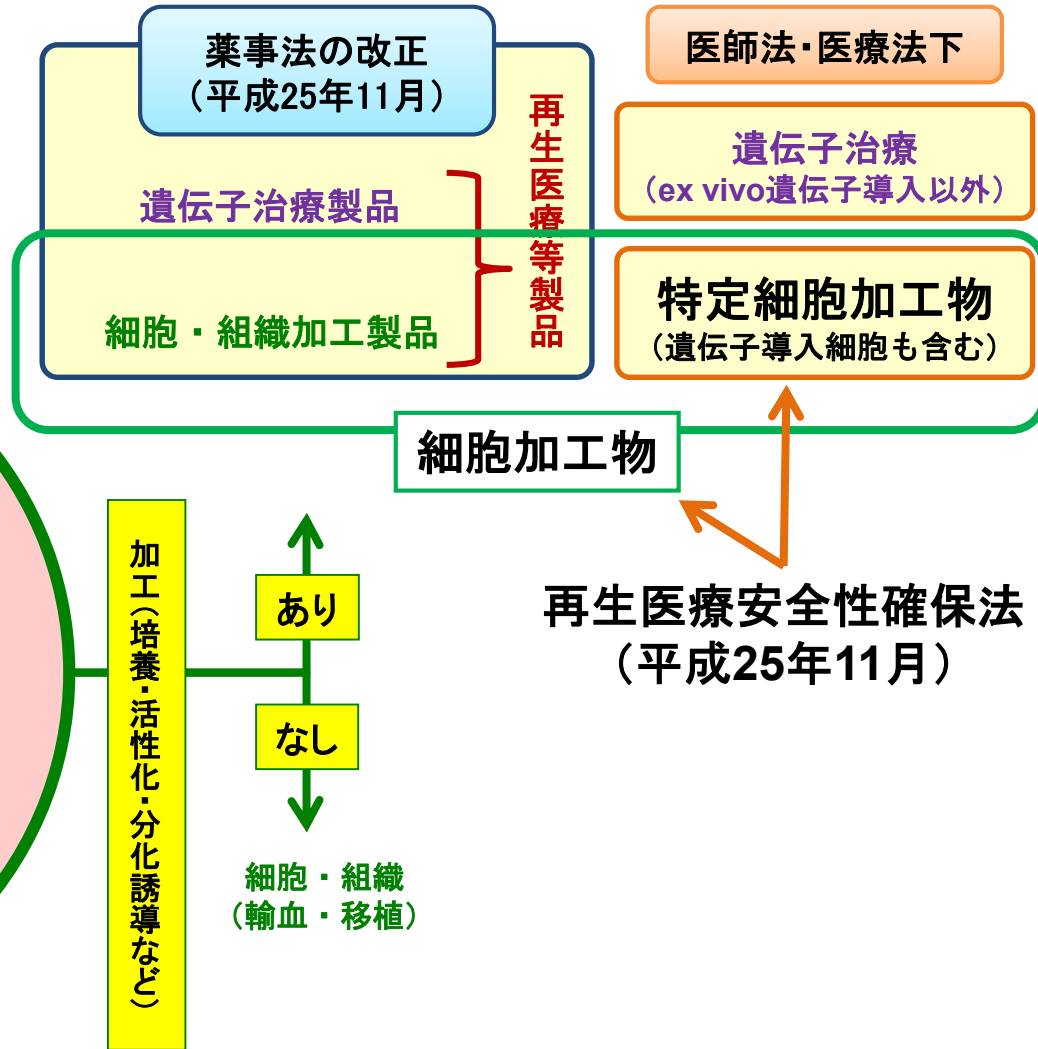
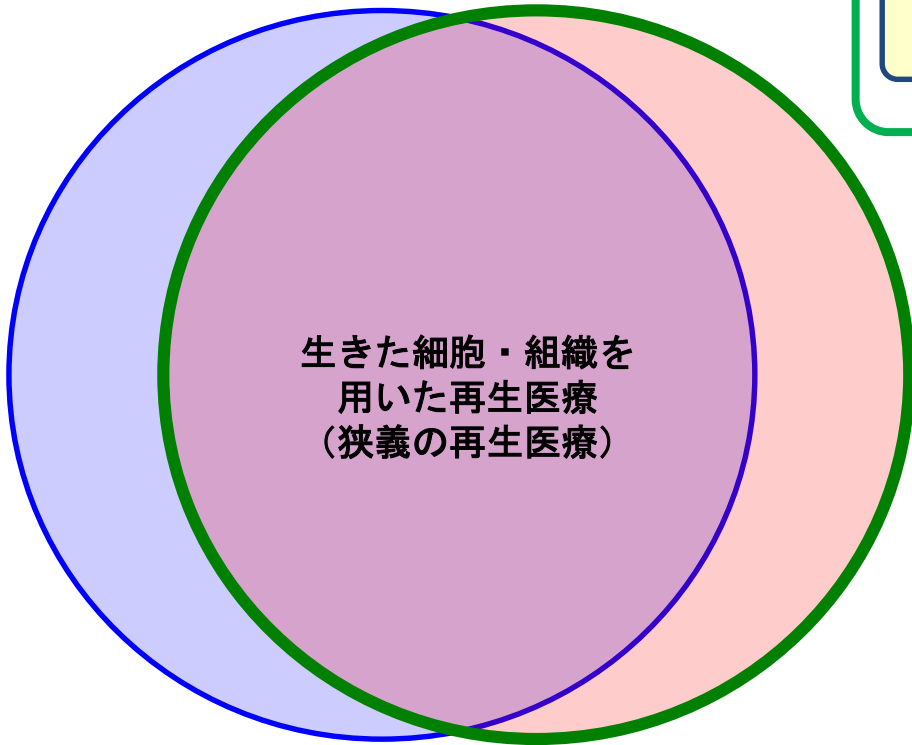
- 特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

施行期日

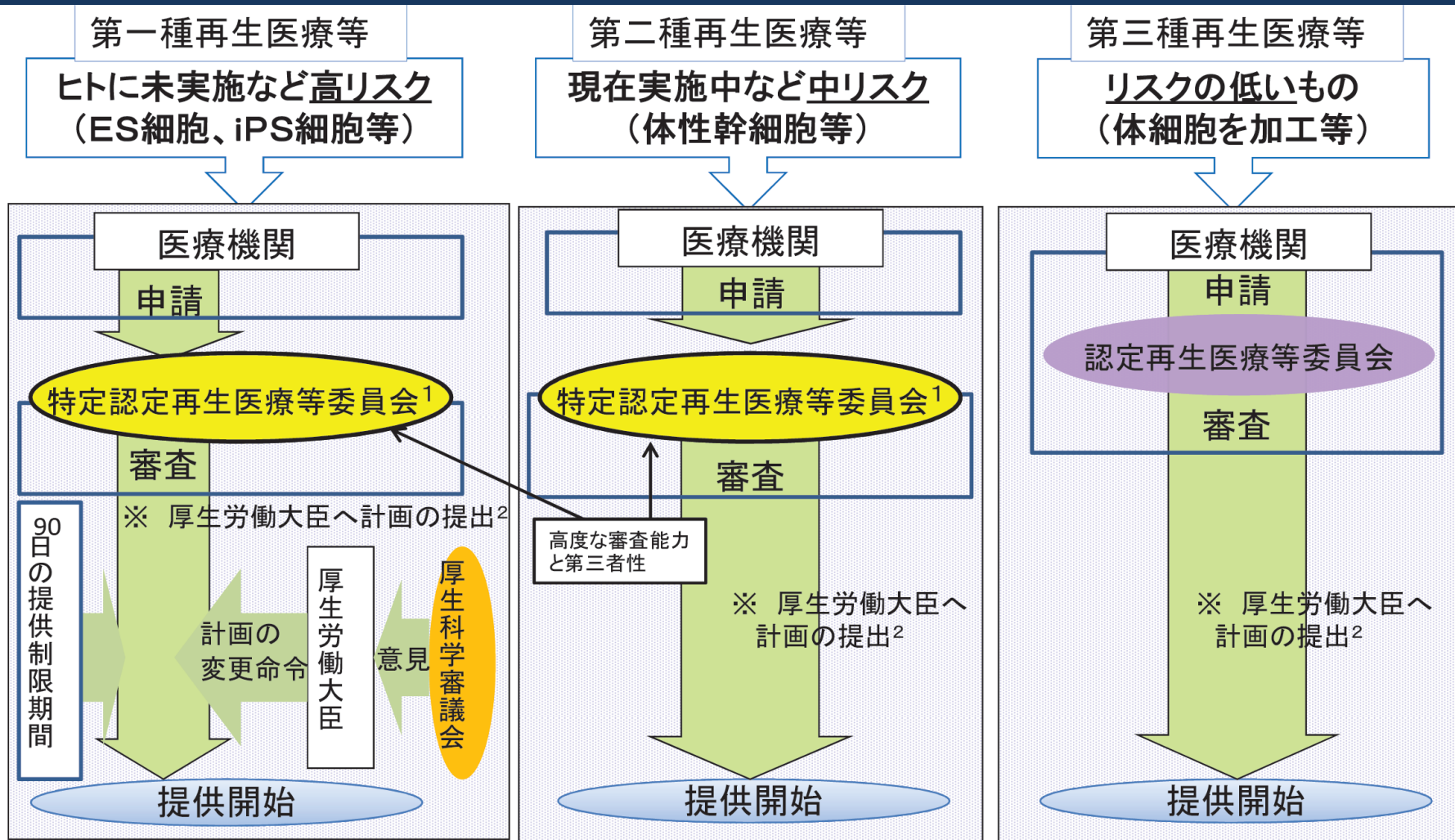
薬事法等の一部を改正する法律の施行の日(公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日)

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy



リスクに応じた再生医療等提供の手続き



(注1)「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手続を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

第一種、第二種、第三種の指定イメージ

リスク要因	安全性確保対策の必要度	【参考】	現時点における分類のイメージ(一例)	
		(リンパ球)	(脂肪幹細胞)	(iPS細胞、ES細胞)
①投与細胞のリスク要因 (原材料・調製過程・最終細胞調製品における新規性、純度、均質性、恒常性、安定性等)	高 (第一種再生医療等技術)	・ <u>遺伝子導入リンパ球</u> を用いた各種がん治療(新規性が高い、最終細胞調製品の均質性が低い、自家移植)	・ <u>自己脂肪幹細胞</u> を用いた腎疾患治療(新規性が極めて高い、自家移植、non-homologous use)	・ <u>iPS細胞/ES細胞由来製品</u> を用いた再生医療等(新規性が極めて高い)
	中 (第二種再生医療等技術)		・ <u>自己脂肪幹細胞</u> を用いた豊胸術、再建術(自家移植、homologous use)	
	低 (第三種再生医療等技術)	・ <u>活性化リンパ球</u> を用いた従来の各種癌治療(実施経験多い、自家移植)		

○リスク要因①②を総合的に考慮し、安全性確保対策の必要度を高・中・低に分類する。

○上記の考え方を前提として、個別の医療の具体的なリスクの分類は、厚生科学審議会により審議し、予め定める。

○リスクは科学技術の進歩により変わりうるため厚生科学審議会の意見を踏まえ不断の見直しを行う。

再生医療安全性確保法と改正薬事法の関係

臨床研究・自由診療

再生医療等安全性確保法

医療として提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、細胞を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保。

再生医療等製品

薬事法

再生医療等製品の製造所の基準等を規定し、再生医療製品の有効性、安全性を確保。

※ 本法律案に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、薬事法の適用外。

企業の工場等
※許可を受けた施設

医療機関
※届出した施設

企業の工場等
※許可を受けた施設

細胞の入手

加工・保存

委託

加工・保存

採取

加工・保存

実施(移植)

承認された
製品の購入

対象範囲
再生医療法

薬事法

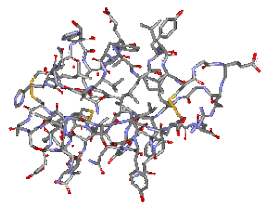
再生医療等製品／特定細胞加工物の 品質と安全性の確保

バイオロジクス(生物製剤)は複雑



180 Da

アスピリン



5,700 Da

インスリン



150,000 Da

抗体医薬品



再生医療等製品（細胞・組織加工製品）は 従来のバイオリジクスよりもっと複雑

細胞は複雑・・・動的な「生きている」システム

- 細胞の形質は置かれる（微小）環境に依存する
 - 種特異性
（ヒトの細胞の安全性を異種動物中（非臨床試験）で評価するのは難しい）
 - 病態特異性（例：正常環境 vs. 虚血環境）
- 細胞は周囲の環境に対して作用する（薬理的・免疫学的・物理的作用等）
- 培養により均一性が低下する可能性がある（例：長期培養中）
- 脱分化する可能性がある（例：長期培養中）
- 遊走する可能性がある（体内動態）
- 壊れやすい・寿命が有限である場合が多い（輸送・有効期間の問題）
- 高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難

- 細胞の特性解析が大切
- 従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方が適用できるとは限らない

製品の多様性が高い

- リスクの在り処がさまざま

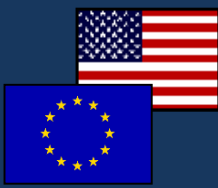
再生医療等製品の多様性(「自己由来」「皮膚」製品に限定)

製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンンベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要

再生医療等製品(細胞・組織加工製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」



- 米国 : Docket Number 97N-0068
- EU : Directive 2001/83/EC Annex I Part IV

「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

前例主義的な安全対策ではなく、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ方法

日米欧医薬品規制調和会議 (ICH)

品質リスクマネジメント・ガイダンス (Q9) でも採用 (2005年)

= 今日では医薬品規制の一般的な原則

再生医療等製品(細胞・組織加工製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」



“明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。”

ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5指針
(厚労省 薬食発0907第2～6号通知, 平成24年9月7日)

製品に付随するリスクの「所在」と「その重み」だけでなく、「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」の「内容」と「その重み」も様々

再生医療等製品のリスク(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、有害細胞の混入も含む)
 - 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
 - 好ましくない免疫反応
 - 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

再生医療等製品のリスク要因（例）

- 細胞・組織の由来（自己 vs. 同種）
 - 増殖能・分化能
 - 免疫反応の惹起（標的または作用主体として）
 - 細胞の加工の程度（培養・活性化・遺伝子導入など）
 - 非細胞成分や生理活性物質との複合化
 - 投与方法・投与部位（局所 vs. 全身）
 - 投与期間（短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回）
 - 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
-
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

再生医療等製品のリスク要因とリスク

「何を」「どこまで明らかにすべきか」は製品によりケースバイケース

開発の早い段階から、製品ごとにリスク要因を科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要

- 各リスクに複数の要因
- 1対1には対応しない

リスク要因の程度で単純に「高リスク製品」vs.「低リスク製品」とは区切るのは難しい

リスク要因(例)

- 細胞・組織の由来(自己 vs. 同種)
- 増殖能・分化能
- 免疫反応の惹起(標的または作用主体として)
- 細胞の加工の程度(培養・活性化・遺伝子導入など)
- 非細胞成分や生理活性物質との複合化
- 投与方法・投与部位(局所 vs. 全身)
- 投与期間(短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回)
- 同様の製品に関する臨床データや経験の有無
- 他の有効な治療法の存否、患者の予後・QOL

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、有害細胞の混入も含む)
- 細胞の遺伝的不安定性と腫瘍形成
- 好ましくない免疫反応
- 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

「自己由来」ならば「低リスク」か？

ヒト(自己)由来細胞・組織

ヒト(同種)由来細胞・組織

<利点>

- 感染因子の混入は同種由来ほど気にする必要はない
- 免疫拒絶の懸念が少ない

注意

同じ工程で多数の患者に供給する場合は、製造工程中のリスクが拡散する恐れがある

<欠点>

- 「オーダーメイド」なので、品質のばらつきを最小限に抑える厳重な品質管理が必要
- 品質の評価に利用できる検体の量が限られている
- 体内動態の追跡が困難

<利点>

- バンク化と徹底した特性解析により一定の品質を確保しやすい
- 異常発生時には、免疫抑制剤中止により移植細胞を除去できる可能性がある

<欠点>

- 感染因子混入に関する厳重な管理が必要となる
- 免疫反応を制御する必要がある

ここまでのまとめ

- 再生医療等製品(細胞・組織加工製品)の品質・安全性の評価・確保は、多様なリスクとリスク要因を考慮した、リスクベースアプローチによりケースバイケースで考えることが原則
- 開発者も審査側も個々の製品について常に合理的なリスク分析が要求される
- リスク分析では
 - ① リスク・リスク要因の同定とこれらの関係性の検討だけでなく
 - ② 予想されるベネフィット、製品を使用しない場合の患者の予後・QOL、リスクマネジメントプラン等を考えたリスクの重み付けが必要
 - ③ 分析結果から管理すべき品質特性を決めていく
= 全ての製品に共通な「チェックリスト」「お作法」にはならない

再生医療等製品(細胞・組織加工製品)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

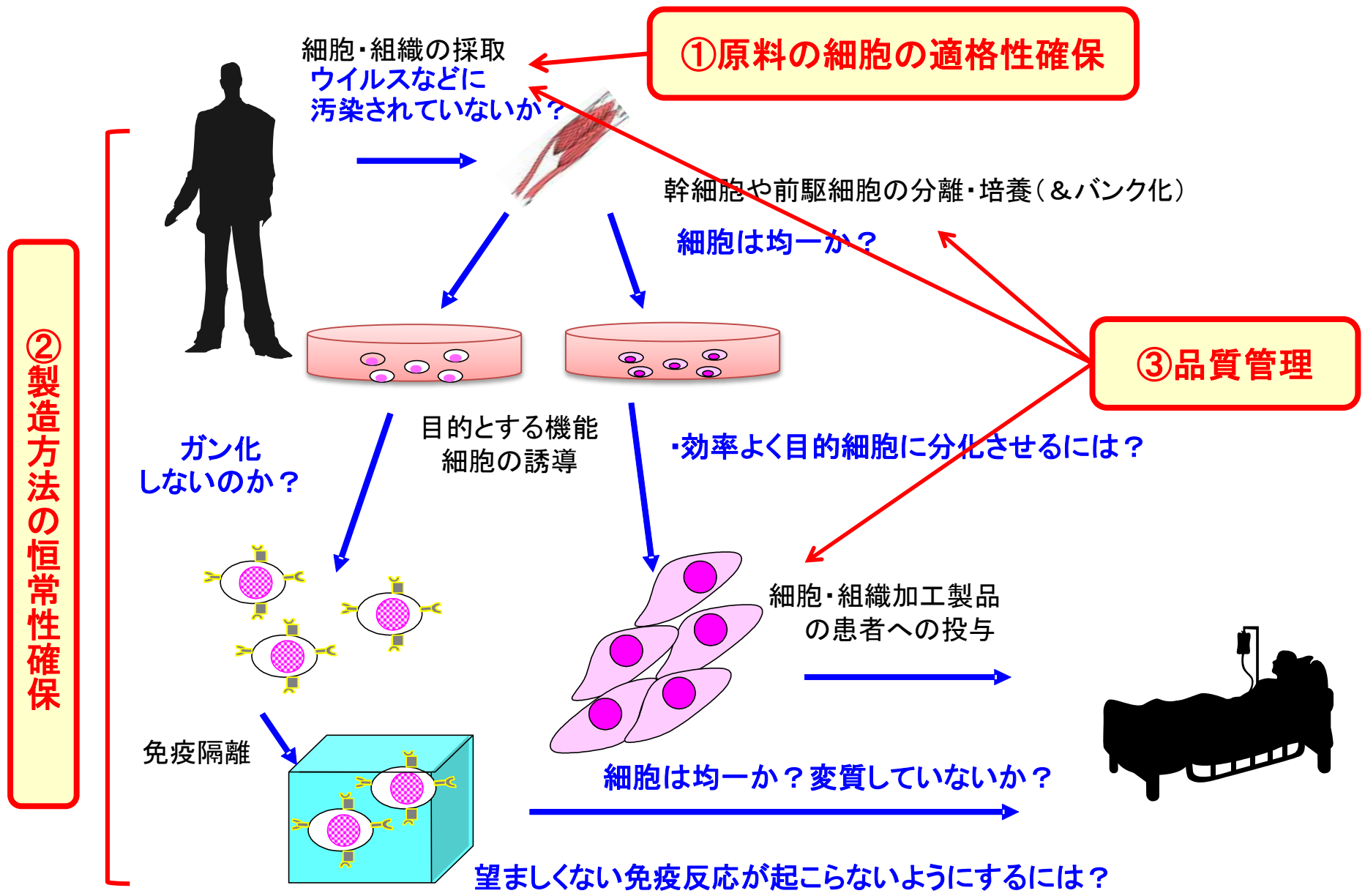
- ドナーの適格性
- ウイルス安全性
- 採取方法の妥当性

② 製造方法の恒常性確保

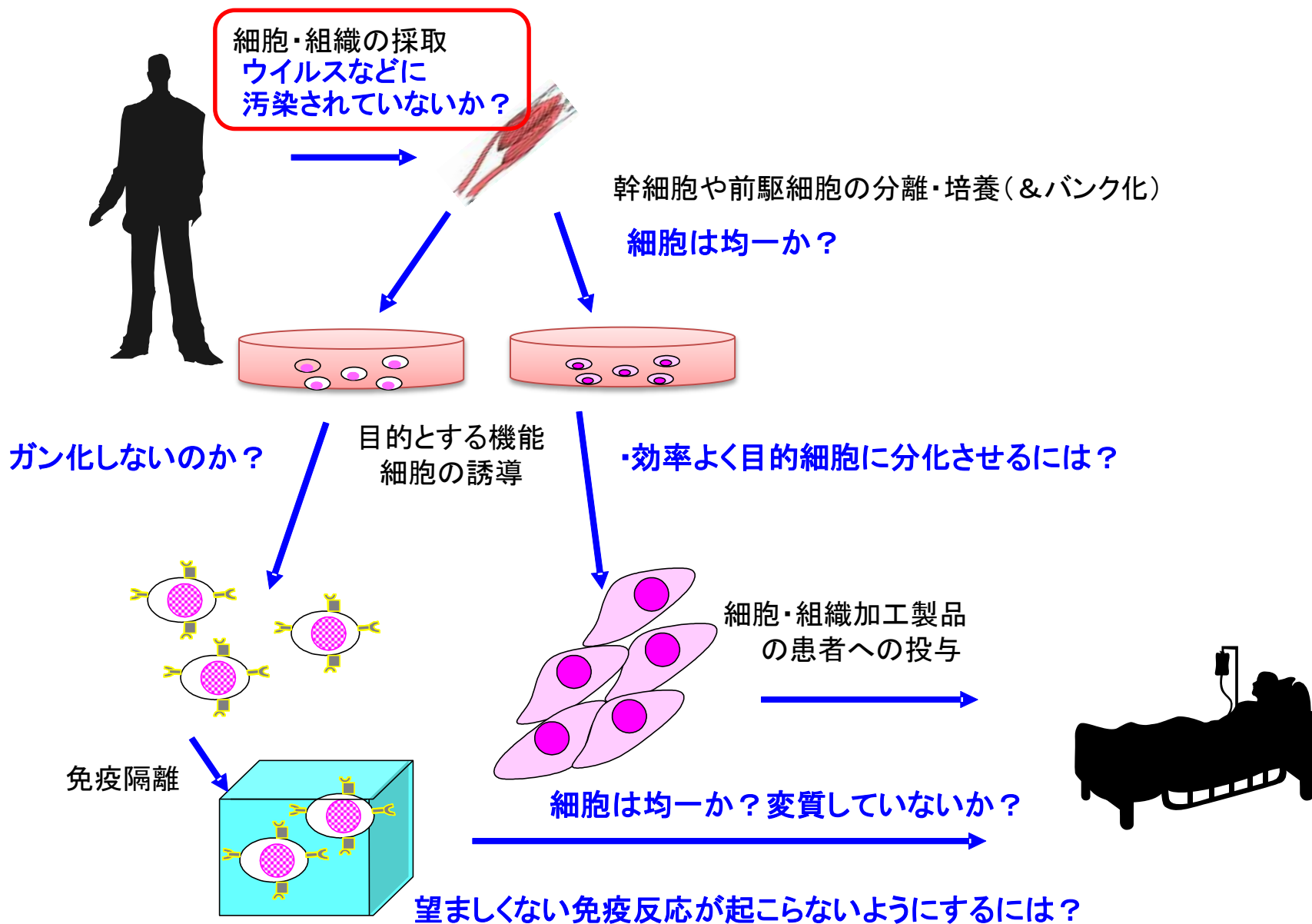
③ 品質管理

- 特性解析・規格試験法

再生医療等製品の品質・有効性・安全性の確保



再生医療等製品の品質・有効性・安全性の確保



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)

『再生医療等製品原料基準』検討WGの背景

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・材料および原材料の選択と適格性評価が重要

2. 生物由来原料基準

・・・ドナースクリーニング情報、ウイルス安全性試験成績、ドナーの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

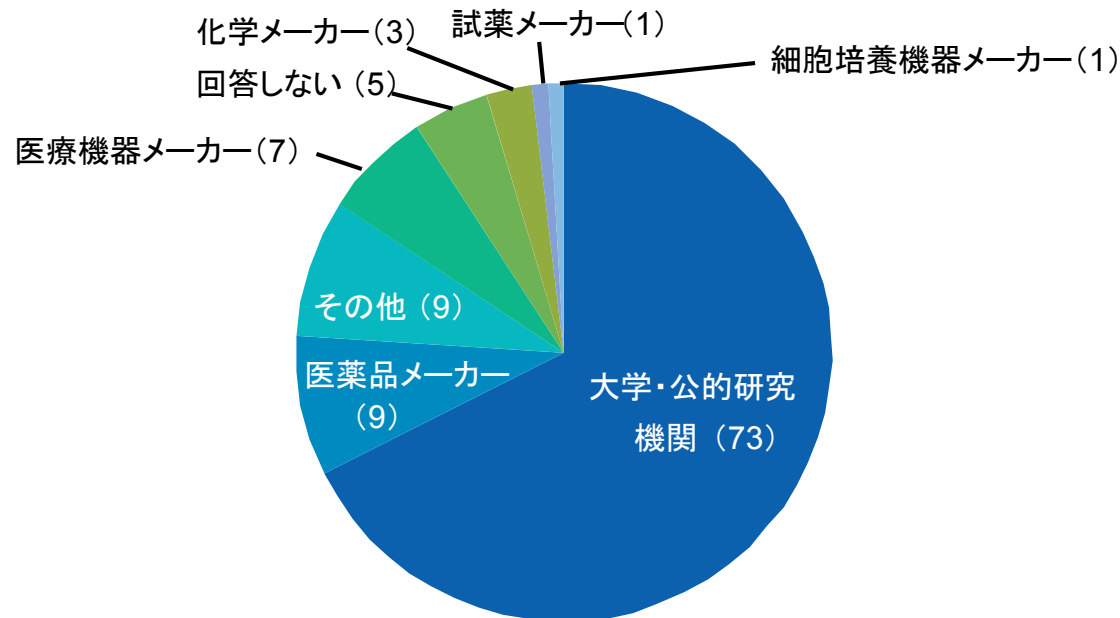


治療法に乏しい、重篤・致命的ないしQOLを著しく損なう疾患・損傷を対象としている場合が多い

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

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』検討WGの目標

アンケート結果

⇒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WGから提言

目指したところ

・・・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・非効率と認めたくえて、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こと

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。



最終製品のリスクに明らかに悪影響を及ぼすと想定される原料等中のリスクファクターを、現在の学問・技術で可能かつ合理的な範囲において排除し、その科学的妥当性を明らかにすることは、従来の「生物由来原料基準」と共通した原則

『再生医療等製品原料基準』の策定の上での問題点(1)

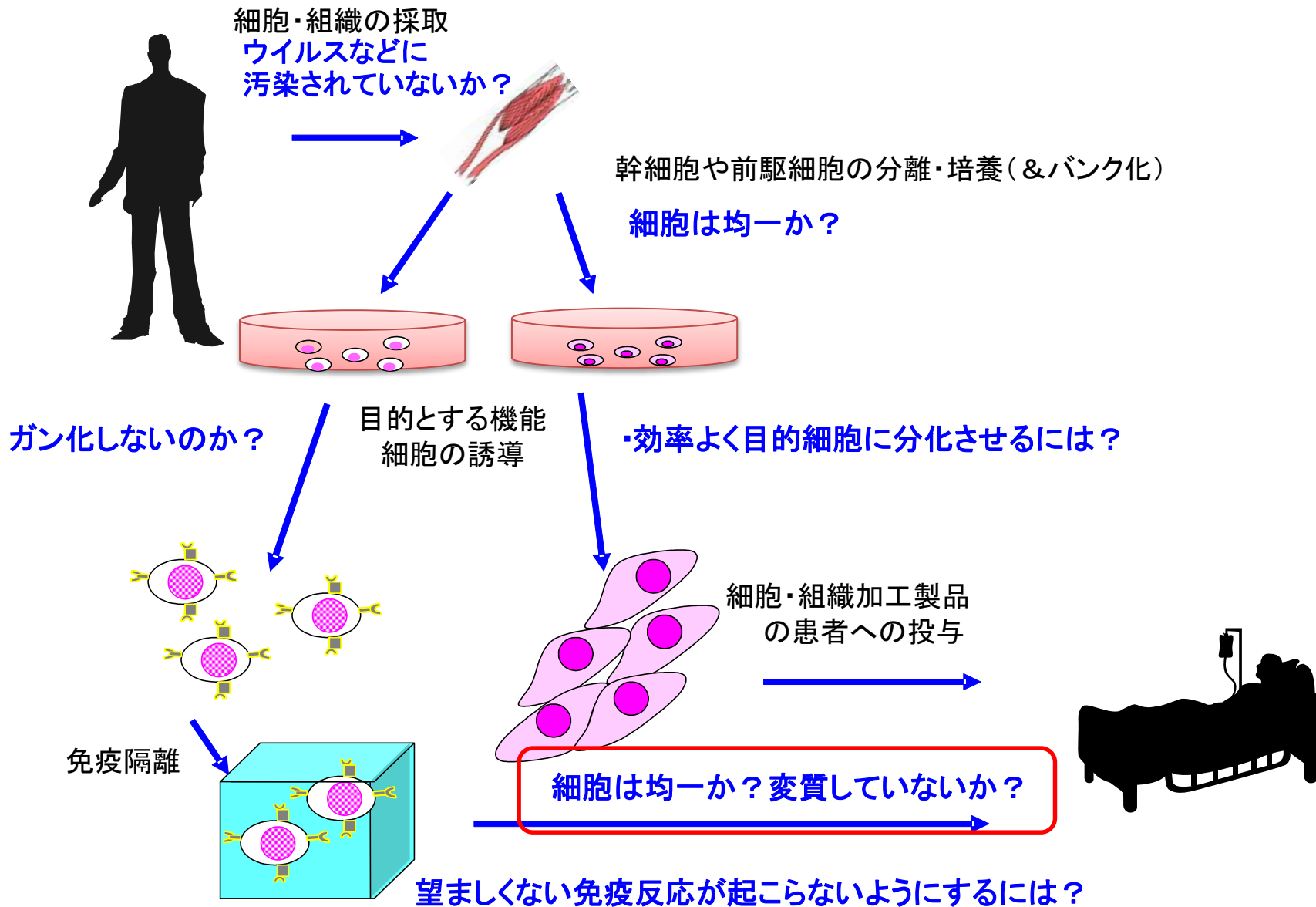
1. 動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例;フィーダー細胞)について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。
2. BSEに関し、2013年5月のOIE(国際獣疫事務局)の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。
3. 動物由来の材料等のうち、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるもの(例:インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ産生菌の培養に使われる動物由来ペプトン)について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。
4. 原材料を作製する作業の経過については、情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』の策定の上での問題点(2)

5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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？
9. 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

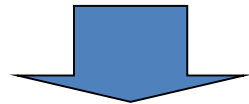
- 平成25年度末に報告書を、厚労省審査管理課に提出
(報告書：<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>)

再生医療等製品の品質・有効性・安全性の確保



最終製品レベルの規格・試験方法(例)

- 回収率や生存率
- 同一性の確認 (細胞特性指標)
- 細胞由来生理活性物質(必要に応じて)
- 無菌試験、マイコプラズマ試験
- エンドトキシン試験
- 製造工程由来不純物試験
- 細胞の純度試験 (細胞特性指標)
- 細胞由来目的外生理活性物質
- ウイルス等の試験



多くのデータが患者への投与後に得られることが想定される

長期フォローアップが非常に重要

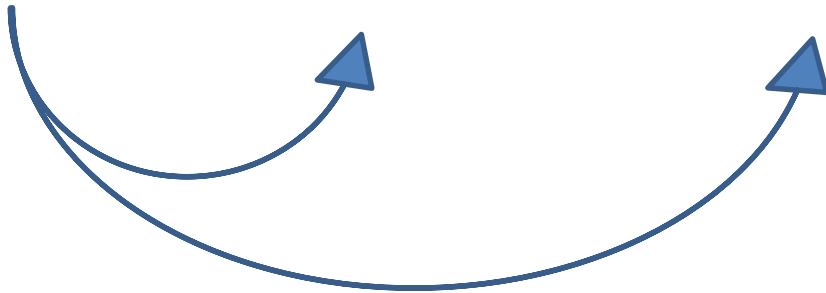
- 最終製品の品質試験のデータの多くが患者への投与後に得られることが想定される
- 投与後に製品由来の細胞・組織の性質・製品の有効性・安全性は変化する
⇔薬事承認前には十分に把握しきれない
(対象疾患が命に関わる場合、有効性が消失しては困る)
- 患者の体質(免疫応答性・免疫獲得など)も有効性・安全性に影響する
- 投与の様式や患者の状態・手術前後の処置でも有効性・安全性は変わりうる
- にもかかわらず、期待する作用期間が「命が続く限り」の製品が多い

＝長期フォローアップ(検診&記録・検体の保存)が重要

患者への移植を目的とした ヒトiPS(様)細胞由来分化細胞の品質

再生医療等製品←医薬品医療機器等法

「品質、有効性及び安全性の確保」



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

ヒト細胞・組織加工製品の品質・安全性指針

ヒト細胞・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
医薬発第1314号別添2 (2000・12・12)

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
薬食発第0208003号 (2008・3・27)

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
薬食発第0912006号 (2008・9・12)

下記細胞由来の加工医薬品等の品質及び
安全性の確保に関する指針

- ヒト(自己)iPS(様)細胞
- ヒト(自己)体性幹細胞

下記細胞由来の加工医薬品等の品質及び
安全性の確保に関する指針

- ヒトES細胞
- ヒト(同種)iPS(様)細胞
- ヒト(同種)体性幹細胞

“iPS細胞” vs. “iPS(様)細胞”

厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発0907第4～5号 平成24年9月7日

- iPS細胞

「ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により**人為的に初期化**して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、**内胚葉、中胚葉及び外胚葉**の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの」

- iPS(様)細胞

「ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により**人為的に脱分化**して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、**少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部**の細胞に分化する性質を有し、自己複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるもの」

考え方

特定の治療(目的)に適う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに素材として適切な細胞があれば、それで良い。三胚葉系への分化能等は必須ではない。

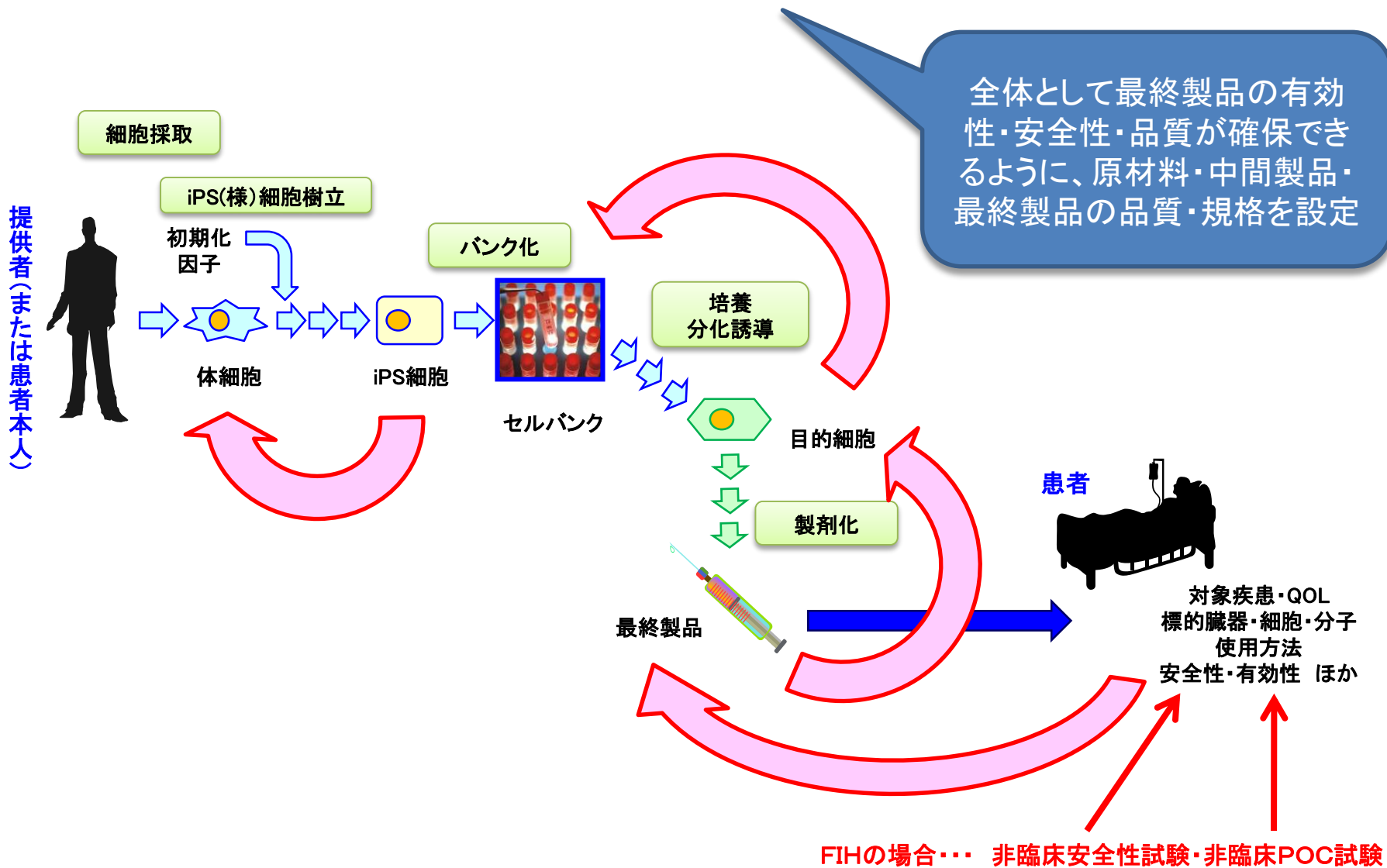
ヒトiPS(様)細胞加工製品の品質管理

<基本的な方策>

1. 最終製品の規格・試験方法の設定
2. 個別患者への適用ごとの原材料の品質管理
3. 製造工程の妥当性の検証／一定性の維持管理
4. 中間製品の品質管理
5. 目的細胞以外の未分化細胞の混入の否定(中間製品での否定)

腫瘍形成の懸念があるから

ヒトiPS(様)細胞加工製品・原材料の品質特性・規格



「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

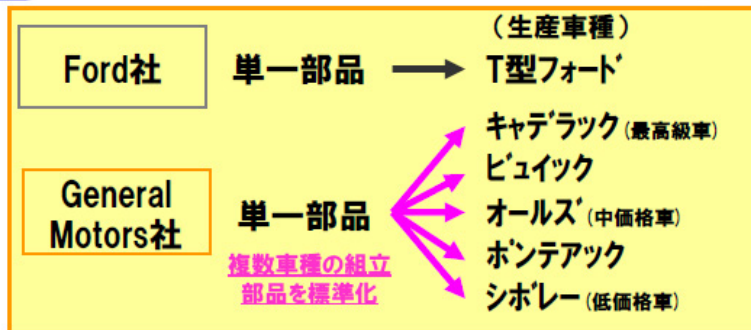
General Motors車製品ポリシー
“すべての財布(purse)と
目的(purpose)にあった車を生産”

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



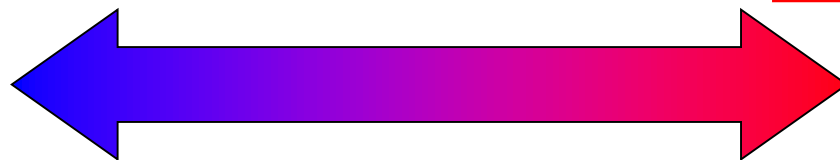
設計不能

“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・組織加工製品)

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

ヒト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

例)

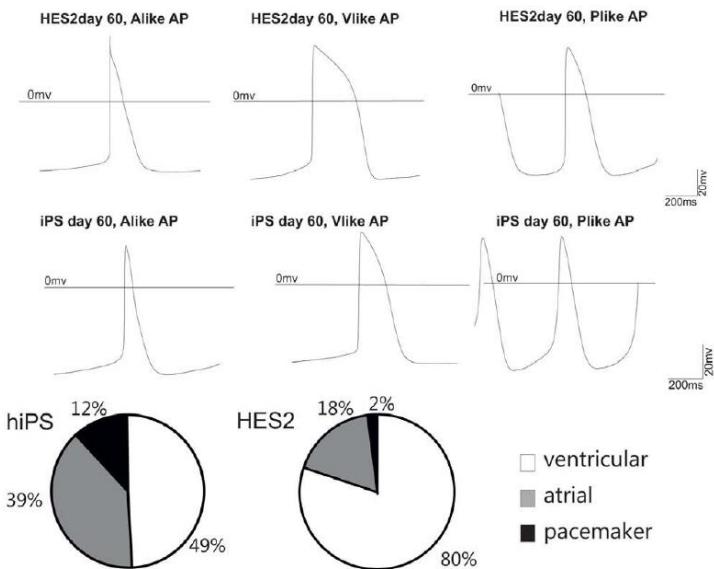
September 2012 | Volume 7 | Issue 9 | e45963

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

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

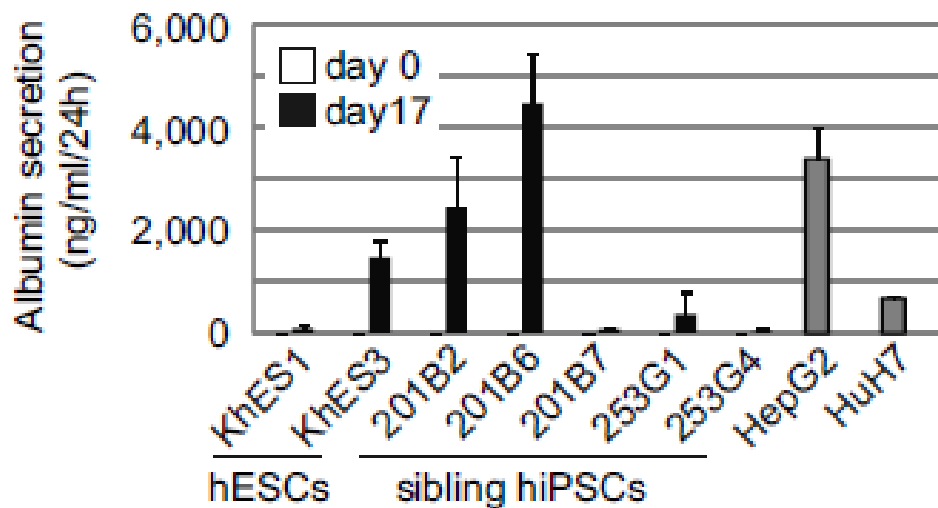
Xiaowu Sheng^{1,2}, Michael Reppel³, Filomain Nguemo¹, Farooq Ibrahim Mohammad^{1,4}, Alexey Kuzmenkin¹, Jürgen Hescheler¹, Kurt Pfannkuche^{1,5*}



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>



素材としてのヒトiPS(様)細胞 —“セル・バンク”の意味とその品質—

セル・バンク(細胞バンク)

理研細胞バンク

RIKEN BIORESOURCE CENTER
CELL BANK



ISO9001:2008の認証を取得しました

医薬基盤研細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioresources)



American Type Culture Collection



ECACC

European Collection
of Cell Cultures

A Health Protection Agency Culture Collection

具体的用途(最終製品)が特定されていない



京都大学 iPS細胞研究所

CiRA (サイラ)



JMDP

骨髓移植推進財団

日本骨髓バンク



日本さい帯血バンクネットワーク

JAPANESE CORD BLOOD BANK NETWORK



財団法人 日本アイバンク協会

Japan Eye Bank Association

具体的臨床用途・最終
製品が特定されている



バイオリジクス(生物薬品)
製造用のセル・バンク

“セル・バンク”の定義

- **辞書的な定義** (Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. 2009)
「研究目的または体の損傷部位の外科的再建を目的とした凍結組織標本を保管する**貯蔵施設**」



- 「**ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針**」(平成20年12月1日一部改正版)
「提供されたヒトの細胞(中略)等について、研究用資源として品質管理を実施して、不特定多数の研究者に分譲する**非営利的事業**」

*

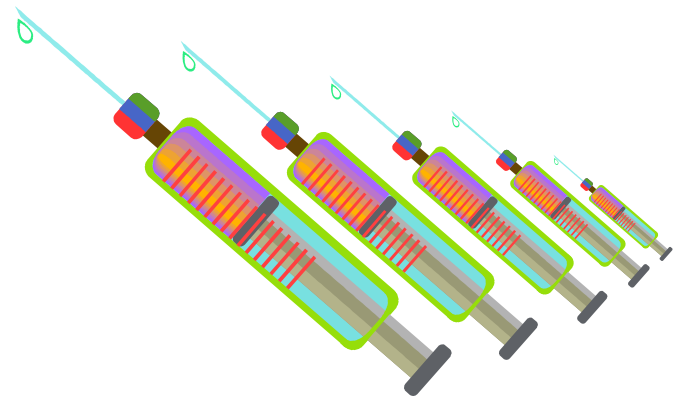


- **バイオリジクス(生物薬品)製造における定義** (ICH-Q5D)
「**均一な組成**の内容物をそれぞれに含む相当数の**容器を集めた状態**で、一定の条件下で保存している**もの(チューブ/アンプル)**。
個々の容器には、**単一の細胞プールから分注された細胞**が含まれている。」



バイオリジクス(生物薬品)製造における セル・バンク化の目的

一定の品質の最終目的製品を
安定的・継続的に製造するため



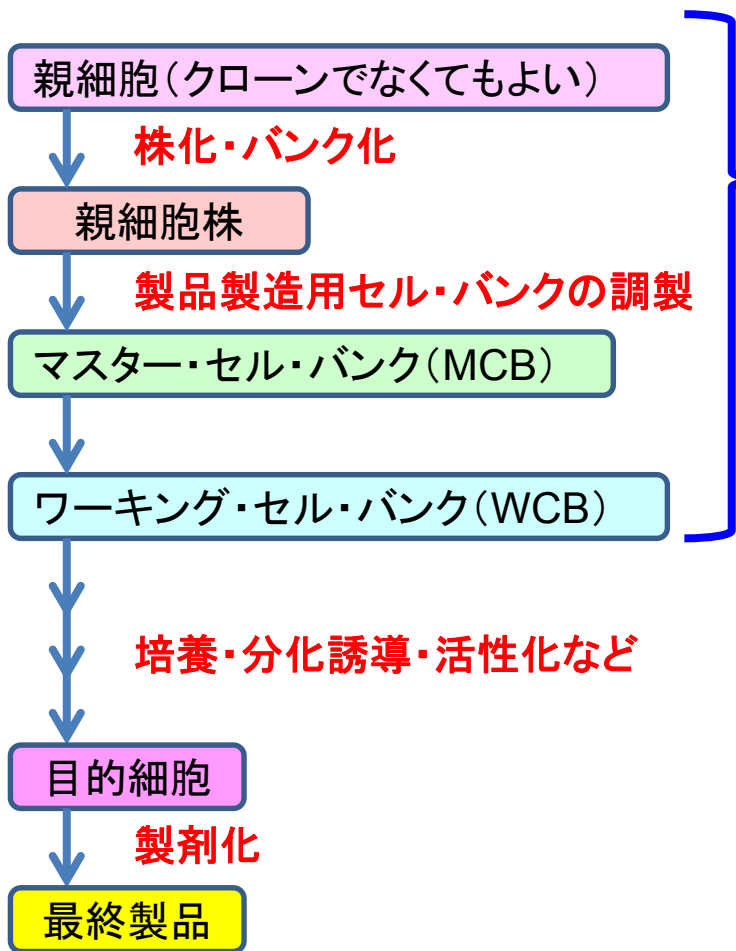
“細胞基材” (Cell Substrate)

「微生物細胞あるいはヒト又は動物由来の細胞で、ヒトを対象に*in vivo*又は*ex vivo*で投与されるバイオリジクス(生物薬品)を生産する上で必要な能力を有するもの」



再生医療等製品の素材となる細胞も「細胞基材」

再生医療等製品（細胞・組織加工製品）の製造



細胞基材

すべての要素が必須ということではない

細胞株／セル・バンクの樹立が必要なケース

一定の品質の最終目的製品を安定的・継続的に製造する上で重要で、科学的に合理的な場合

セル・バンク(細胞バンク)

理研細胞バンク

RIKEN BIORESOURCE CENTER
CELL BANK



ISO9001:2008の認証を取得しました

医薬基盤研細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioresources)



American Type Culture Collection



ECACC
European Collection
of Cell Cultures

A Health Protection Agency Culture Collection

具体的用途(最終製品)が特定されていない



移植医療



具体的臨床用途・最終製品が特定されている



細胞基材のセル・バンク

“品質”の意味合いの違い

- 具体的臨床用途が未特定のセルバンク（非臨床グレード／臨床グレード）

- ① 感染因子混入などの汚染がないことの保証 [作業員・患者の安全性]
- ② 学問的定義（一般的定義）に基づく**細胞種としての特性**とその安定性
（例：リプログラミングされた「iPS細胞様の細胞」を「iPS細胞」としてバンク化する際は、三胚葉系への多分化能を確認することが必須）



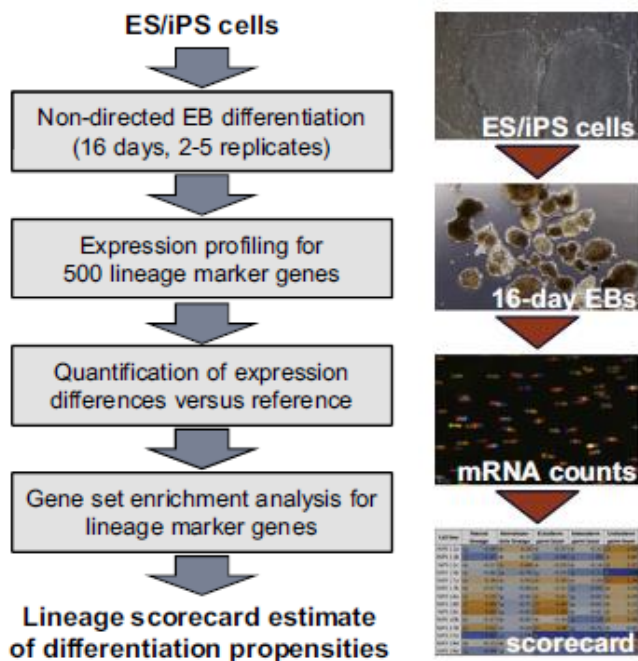
- 特定の臨床用途・最終製品のためのセル・バンク（細胞基材のセル・バンク）

- ① 感染因子混入などの汚染がないことの保証 [患者・作業員の安全性]
- ② 患者に投与される**最終製品の品質・有効性・安全性の再現性を確保するための素材としての特性**とその安定性
（例：リプログラミングされた「iPS細胞様の細胞」を特定の分化細胞製造用の原材料としてバンク化する際には、目的とする細胞への分化効率の高さの方が多分化能よりも重要な場合もありうる）

「目的に適った細胞基材／セル・バンク」とは？

例) ヒト多能性幹細胞株間における各種細胞への分化傾向(propensity)の差

Bock *et al. Cell.* 2011;144:439-52



「多能性」は確かにあるが、株間で「分化傾向」がさまざま

Cell line	Neural lineage	Hematopoietic lineage	Ectoderm germ layer	Mesoderm germ layer	Endoderm germ layer
HUES1	-1.84	-0.30	-1.56	0.06	-0.59
HUES3	-0.29	-0.01	-0.23	-0.07	0.08
HUES6	-0.78	-0.26	-0.51	-0.05	-0.47
HUES8	-0.15	0.69	-0.17	0.68	1.45
HUES9	-0.89	0.31	-0.75	0.51	0.37
HUES28	-1.33	-0.11	-0.91	1.03	-0.07
HUES44	0.70	-0.27	0.52	-0.48	-0.45
HUES45	-0.46	-0.26	-0.49	-0.02	0.65
HUES48	0.83	0.18	0.70	0.24	0.55
HUES49	0.19	0.07	0.03	-0.66	-0.26
HUES53	-0.95	0.65	-1.19	-0.22	-0.20
HUES62	0.25	-0.15	0.15	-0.60	0.24
HUES63	0.62	0.39	0.72	0.34	0.61
HUES64	1.45	-0.07	1.44	-0.56	-0.61
HUES65	0.19	0.02	0.22	0.19	-0.15
HUES66	0.59	-0.67	0.36	-1.22	-0.37
H1	1.54	-0.29	1.21	0.07	-0.56
H9	1.08	0.01	1.10	0.55	-0.16

Cell line	Neural lineage	Hematopoietic lineage	Ectoderm germ layer	Mesoderm germ layer	Endoderm germ layer
hiPS 11a	-0.69	0.18	-0.37	-0.23	0.83
hiPS 11b	-1.17	-0.23	-0.96	-1.03	0.47
hiPS 11c	-0.22	0.40	-0.03	-0.16	0.37
hiPS 15b	-0.48	-0.78	-0.63	-1.11	-2.49
hiPS 17a	0.19	0.05	0.33	0.00	1.16
hiPS 17b	-0.07	-0.48	-0.02	-0.83	0.20
hiPS 18a	0.28	-0.52	0.31	-0.67	0.20
hiPS 18b	0.80	-0.72	0.84	-0.62	0.15
hiPS 18c	0.93	-0.65	1.05	-0.41	0.10
hiPS 20b	-0.37	-0.47	-0.30	-1.16	0.56
hiPS 27b	0.52	-0.50	0.68	-0.71	-0.42
hiPS 27e	-1.61	-1.04	-2.12	-1.82	-3.27
hiPS 29d	-0.25	-0.04	0.00	-0.11	0.83
hiPS 29e	-0.99	-0.60	-1.15	-1.14	-1.08

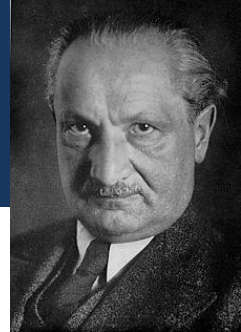
Differentiation propensity: high medium low
 ↑ ↗ → ↘ ↓

ヒトiPS/ES細胞株のセル・バンクを「未分化性」や「多能性」のみで品質管理していると、目的とする細胞への分化効率にバラツキが生じやすい

そのまま使えるか？

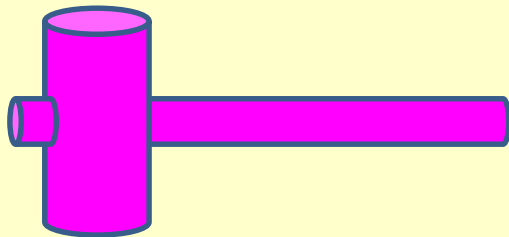
細胞基材のセルバンクでは「目的に適った分化傾向」を品質特性とする必要があるかもしれない

例) 道具としての「ハンマー」の「品質」も目的次第



Martin Heidegger
(1889 -1976)

<一般的定義(必要条件)「客体的存在」>



- 手で持つ柄の部分と頭部からなる
- 頭部は柄の部分よりは重い
- 柄を持って振り、その慣性で頭部を対象物に叩きつけて力を加える道具



ホームセンターには色々なハンマーが置いてある

http://yamamoto.bun.ne.jp/yamamoto/show.cgi?p_cd=P00016481

<使用目的別「道具的存在」>

木工工作



<http://yama206.up.d.seesaa.net/yama206/image/bbandr19-d35b1.jpg?d=a19>

解体工事



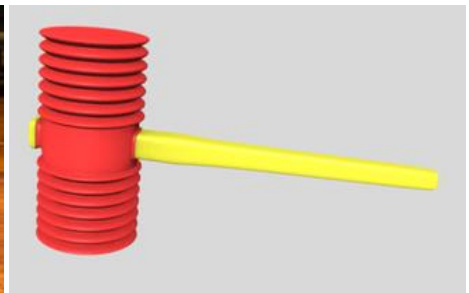
<http://note.ha-ku.com/?month=200708>

裁判所



<http://www.infirmiersapeurpompier.com/category/L-ISP-et-les-PISUA.html>

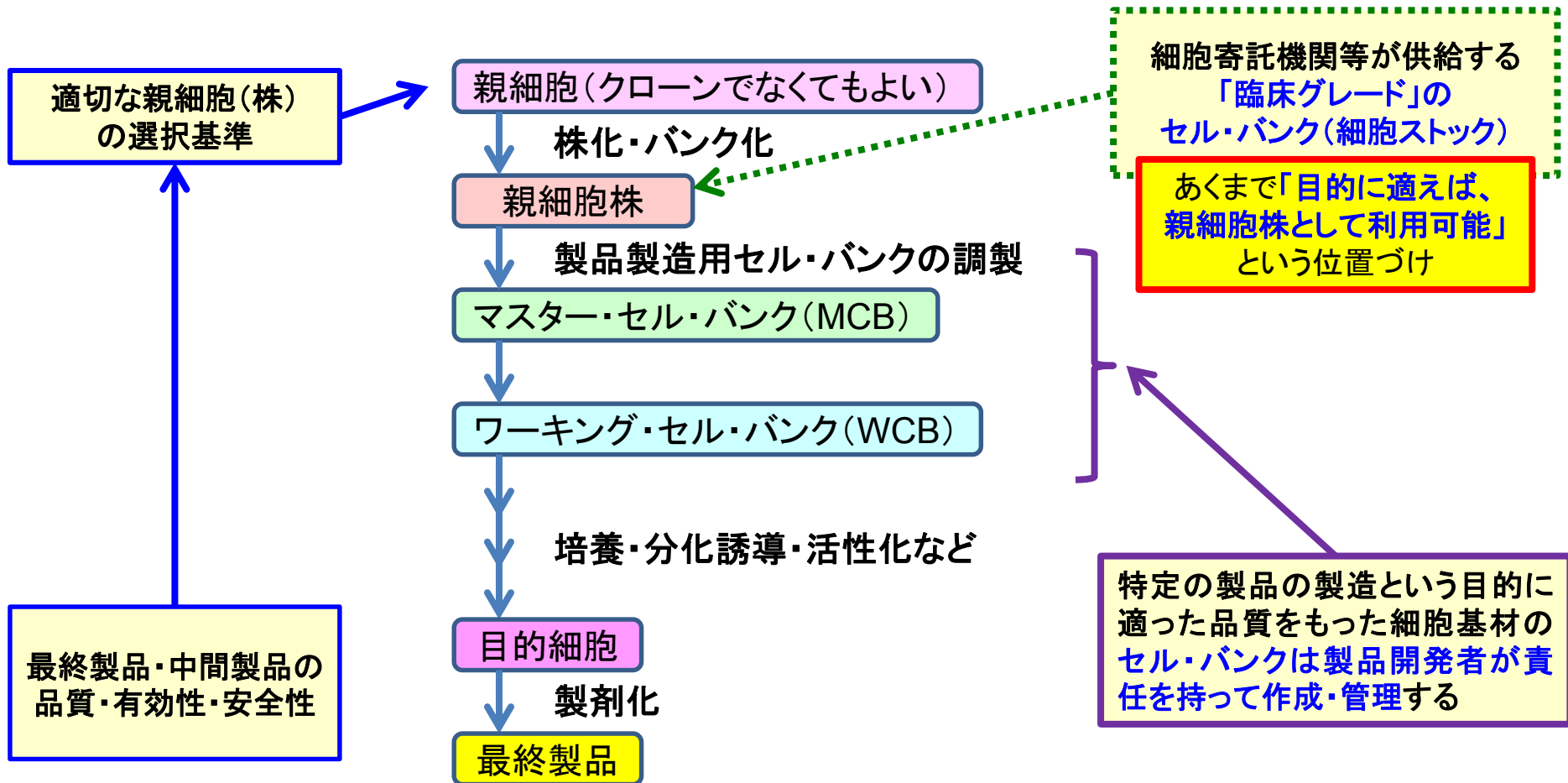
罰ゲーム



<http://f.hatena.ne.jp/jkani4/20071010125436>

十分な「重さ」、「硬さ」、「大きさ」、「デザイン」は**目的により様々**使えるハンマーがホームセンターに置いてあるかどうかは**目的次第**

iPS細胞加工製品の開発に関し、我が国ではあまり認識されていない製造上の重要な注意点



「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



ビール酵母



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」



<http://www.fnn-news.com>



初の世界最高賞受賞!

ワールド・ウイスキー・アワード (WWA) 2012
ブレンデッドモルト・ウイスキー部門 世界最高賞



先人の知恵

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



ビール酵母

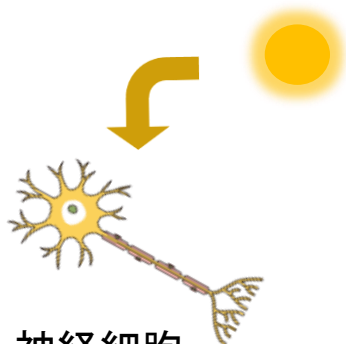
ワイン酵母



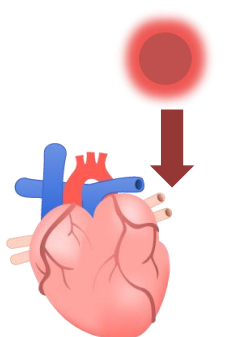
味噌酵母



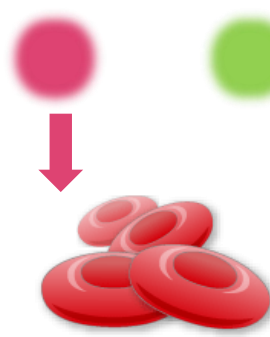
目的に合った酵母を使い分けることで、各品目で高品質な(美味しい)製品を作ることができる
「**素材へのこだわり**」「**至高の素材**」「**厳選素材**」「**選び抜かれた素材**」



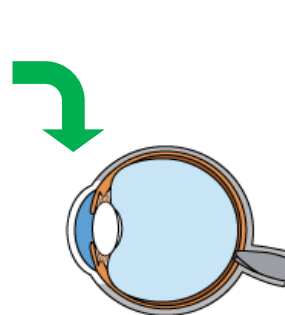
神経細胞



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**(iPS細胞株)を選択する(**囲い込む**)ことが重要

「彼ら」は既に「理解」し、「行動」している①



March 4, 2013



HARVARD
UNIVERSITY

Life Technologies Signs License and Collaborative Stem Cell Research Agreement with Harvard University

Research collaboration aimed at yielding standardized method for evaluating iPS cell quality; deepens Life's investment to its expanding stem cell product portfolio

CARLSBAD, Calif., March 4, 2013 /PRNewswire/ -- Life Technologies Corporation (NASDAQ: LIFE) announced today that it has signed a collaborative research agreement and related license with Harvard University under which it has acquired exclusive rights to develop a panel of characterization assays designed to rapidly evaluate human pluripotent stem (hPS) cells for their utility in a variety of discovery and translational research applications. The license expands Life's growing portfolio of [stem cell research products](#) and deepens its commitment to customers in the field.

The panel, which will be offered on the company's market-leading semiconductor sequencing and PCR-based genetic analysis platforms, will help overcome major hurdles that impede stem cell technology from moving into the clinic. Current methods for evaluating pluripotency — the potential for induced pluripotent stem (iPS) cells to differentiate into any cell type — are laborious, costly and can produce ambiguous results.

Standardizing the way researchers characterize iPS cells will allow them to quickly identify the most promising cell lines and avoid wasting time and resources on cells that do not possess the appropriate characteristics. Such efficiency could accelerate applications ranging from development of "disease-in-a-dish" models from patient-derived cells and drug screening, to the eventual use of pluripotent cells as a renewable source for transplantation medicine.

「彼ら」は既に「理解」し、「行動」している①



Life Technologies社とHarvard大学、多能性幹細胞株の特性分析ツールの開発目指し協力

2013年3月6日 09:00 1pt

大西淳子

 Twitter



米Life Technologies社は、2013年3月4日、米Harvard大学と共同研究契約を結び、ヒト多能性幹細胞（ヒトES細胞とヒトiPS細胞）株の有用性を迅速に評価する技術を開発するための独占的な権利を得たと発表した。

同社は、市場をリードする半導体シーケンシング技術とPCRベースの遺伝子解析技術を提供している。新たに得た権利は、幹細胞技術の利用を妨げる大きな壁を乗り越えることを可能にし、発見を目的とする基礎研究やトランスレーショナルな研究におけるヒト多能性細胞株の有用性を高めると期待される。

現在、iPS細胞の分化能力を評価するために用いられている方法は、多くの時間と労力を要し、ハイコストであるのに、常に明瞭な結果を提示できるとは限らない。標準化されたiPS細胞分析技術が完成すれば、必要な特性を保有する最も有望な細胞株を迅速に選抜できるようになり、時間とリソースの浪費は無くなるだろう。これにより、患者細胞に由来する疾病モデルの開発や新薬候補のスクリーニングから、移植医療のための再生可能なソースの構築に至るiPS細胞の適用は加速されるはずだ。

（出典：日経バイオテクONLINE）

「彼ら」は既に「理解」し、「行動」している②



<http://www.cellulardynamics.com/>



iCell® Products

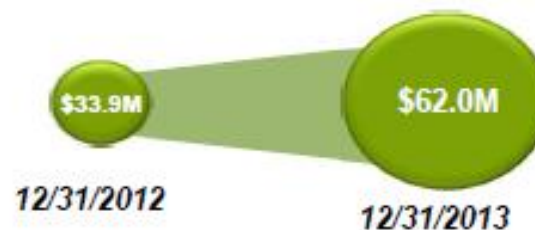
 iCell DopaNeurons	 iCell Astrocytes	 iCell Hepatocytes
 iCell Endothelial Cells	 iCell Hematopoietic Progenitor Cells	 iCell Cardiomyocytes



Fiscal year 2013 Product gross margin



Q3 2013 Cash balance



分化細胞としての品質が良い。ただし、原材料の体細胞の種類、iPS細胞の特性、製法は非公開

Financial model enables low cost, capital-efficient growth with operating leverage

まとめ(私見)

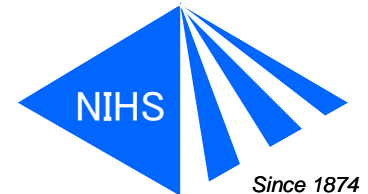
- 細胞基材のセル・バンクの品質の妥当性は、個々の最終製品の品質・態様・適用法・対象疾患等で決まる
 - … 一定品質の細胞・組織利用製品を再現性よく製造するためにセル・バンクの品質・規格が決まる。「はじめにセル・バンクの品質ありき」ではない。
(標準化された部品から最終製品の品質が設計可能な多くの工業製品とは発想が異なる。ただし「細胞株／セル・バンク・システムの標準化」自体は学問的には重要)
- 一般的留意事項(必要条件)のみを満たした「臨床グレード」のセル・バンクから特定の細胞・組織利用製品を製造する場合には、それまで管理されていなかった幾つかのセル・バンクの特性のバラツキにより、目的とする最終製品の品質が確保できない可能性がある
 - … 製品ごとに具体的目的に適った品質のセル・バンクが必要
(細胞寄託機関等が供給する「臨床グレード」のセル・バンクは、安価で簡単にアクセス可能な整理された細胞基材供給源(親細胞株)として有用な可能性がある。ただしその場合でも開発者はそこから改めて特定の製品製造に適う品質のセル・バンクを作成する必要がある)

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

