

平成 23 年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

再生医療分野（細胞シート）
開発WG報告書

平成 24 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所

平成 23 年度 再生医療分野（細胞シート）開発 WG 委員名簿

（※は座長，五十音順，敬称略）

氏名	所属
※浅野 茂隆	早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 教授
牛田 多加志	東京大学大学院 医学系研究科 教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター センター長
菊池 明彦	東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 教授
紀ノ岡 正博	大阪大学 大学院 工学研究科 教授
小久保 護	澁谷工業株式会社 プラント生産統轄本部 再生医療プロジェクト 部長
小寺 良尚	愛知医科大学 医学部 教授
高木 睦	北海道大学大学院 工学研究院 教授
田村 知明	オリンパス株式会社 研究開発センター 医療技術開発本部 医療事業システム開発部 システム開発 1 グループ グループリーダー
西野 公祥	川崎重工業株式会社 技術開発本部 システム技術開発センター 基幹職
畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 研究開発部 部長
平澤 真也	日本エアーテック株式会社 代表取締役社長
水谷 学	株式会社セルシード 開発部門付部長 (出向先：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所)
山本 宏	三洋電機株式会社 ヘルスケア部門 バイオメディカ事業部 企画部 担当部長

開発WG事務局

廣瀬 志弘 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 主任研究員

田口 隆久 産業技術総合研究所 関西センター 所長

再生医療分野（細胞シート）開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 11 月 28 日（月）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 12 月 19 日（月）

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 1 月 30 日（月）

開発 WG 委員会 第 1 回小委員会

開催日 平成 23 年 12 月 9 日（金）

開発 WG 委員会 第 1 回実務者会議

開催日 平成 24 年 2 月 29 日（水）

目 次

再生医療分野（細胞シート）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義.....	1
2. ガイドラインの検討過程.....	7
3. ガイドラインの検討結果.....	12
細胞・組織加工品の研究・開発における ヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2011（案）	
4. 英文版ガイドライン.....	15
5. 平成 23 年度の総括と今後の展望.....	16

参考資料

1. 実証試験
2. 厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」
平成 23 年 4 月 28 日付け医政発 0428 第 7 号・薬食発 0428 第 1 号
3. 厚生労働省医薬食品局長通知「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について」
平成 23 年 6 月 30 日付け薬食発 0630 第 2 号
4. 紀ノ岡委員の講演資料
「組織ファクトリーの産業化への課題」

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療への期待が、近年益々高まる中、Lysaght らの報告によると、2007 年に再生医療製品で処置を受けた患者の総数は累計で 120 万人に達し¹⁾、再生医療製品の市場規模は、2010 年の Mason と Manzotti のレポート²⁾によると、年間 1-2 億ドルに達している。さらに、細胞源が体細胞から幹細胞へと展開することで、治療の汎用性と産業規模の広がりは益々大きくなると考えられている。Smith によると、幹細胞製品の市場規模は、2010 年で 5 億ドルに達し、iPS 細胞を用いた I 型糖尿病に対する細胞治療としては、将来 10 億ドル程度が見込まれている³⁾。ミリポア社の報告では、移植用途や研究用途を問わず、幹細胞由来製品として、2008 年において、1-2 億ドル⁴⁾、BioInformant 社による幹細胞ビジネス全般の報告では、2008 年の 9 億ドルから 10%の成長が見込まれ、2013 年には 14 億ドルと試算されている⁵⁾。ライフテクノロジー社による初代細胞を含めた幹細胞製品を考えた試算では、2008 年において 30 億ドルで 15%の成長であることが見込まれる⁶⁾。このように産業の広がりが予期される中、移植用途の細胞製品製造における、安心 (Security)・安全 (Safety)・安価 (cost-Saving) の 3S にかかわる技術構築は不可欠なものと考えられる。

細胞・組織の生産工程では、細胞採取や継代培養さらには分化・組織培養など、種々の細胞加工が不可欠となり、多くの煩雑な操作や未滅菌素材の使用を避けることができないことや、人為的作業ミスの排除や厳密管理が要求される。現状では、院内や企業内の細胞加工施設にて、熟練オペレータが煩雑な一連の培養作業を実施しており、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの予防等、安全性を担保するために多大な労力が払われている。しかし、細胞製品製造に関する技術は、依然未熟であり、製品としての培養細胞・組織の安心・安全の担保には、多大なコストが付随する。その結果、産業発展の妨げとなりやすく、培養細胞・組織（製品）の品質向上と人的作業ミスの排除が実現でき、安全性と有効性の保証に貢献する技術革新が望まれている。特に、培養加工装置による操作の簡略化や製造プロセスの自動化は、品質の向上、安定化、作業効率向上および設備・管理コストの省力化により低コスト化が実現できると期待されている⁷⁾⁻¹²⁾。また、培養技術に関する研究の進展に伴い、より高機能な細胞・組織を調整するため培養工程が複雑化され、人手では困難な操作を含む培養方法が採用されつつある。従って、培養加工装置による操作の自動化は、質の高い培養細胞・組織を生産する手段としても不可欠なものとなる。

培養加工装置は、作業者が装置外部から培養工程を実施するもので、製造工程管理において重要な装置である。一般的に、培養加工装置は、主に細胞を培養容器内に播種した後は容器を解放することなく培養する装置（容器密閉型培養加工装置）と、培養操作において培養容器を開放し筐体内にて無菌環境を提供する装置（筐体密閉型培養加工装置）、および両者の統合型に類別できる。ここで、無菌を担保する必要がある培養系は、容器密閉型培養加工装置の場合、細胞および培地の接する培養容器となり、一方、筐体密閉型培養加工装置の場合では、筐体内部となる。また、培養加工装置の主たる役割は、「人手に代わる操作」や「人手ではできない操作」を実施できる道具（ハードウェア）や培養中の情報取得を伴う培養制御が可能な道具（ソフトウェア）、また両者の統合が挙げられ、培養操作・環境の再現性・画一性を実現し、培養工程の安定化を導くものと期待される。

製造中における無菌性の担保について考えると、図1に示すように、最終滅菌法が適用できない医薬品製造設備（無菌製剤製造）においては、ISO 13408-1 に準拠している。無菌原料を無菌処理設備に導入し、無菌空間を継続的に維持し、無菌操作を維持しつつ、また、製品においては、抜き取りで無菌試験を行い、製品の無菌性を担保し、安定供給に努めている。一方、自家移植を前提とした細胞・組織製品の製造では、原料は、患者由来の無菌保証のない物資（採取細胞・組織）であり、原料由来微生物の封じ込めと、バイオクリーン環境維持の両立を可能とする部屋配置が不可欠となる¹³⁾。つまり、継続的な無菌空間の担保は不可能で、かつ、クロスコンタミネーションを防止する必要があり、細胞加工施設としては、製造開始時においては、個々の細胞（検体）を扱う空間が一時的に無菌性を担保できなくなる。そのため、独立給排気の汚染拡散防止対策と、日本薬局方に定められた無菌操作が全工程を通して逸脱無く維持管理されていたことを証明できるシステムの両立が要件となる。一般的な細胞加工施設では、図2上図に示すように、細胞・組織加工の無菌操作を実施する設備に安全キャビネットを使用している。安全キャビネットのような周囲環境に対して開放系である設備は、汚染源である人（作業員）などからの汚染リスクが常に存在する。そのため、無菌管理区域を中心に、直接支援区域、その他の支援区域という段階的な清浄度区域を設置することが必要となる。以上より、このシステムを維持するには、高度な施設設計（差圧管理、風向管理、換気回数）が要求され、直接製造には関与しない緩衝区域（管理区域）に相応の床面積が必要となり、日常の運用に関わる設備の点検費用および光熱費といったランニングコストがかさみ、実施機関にとっては大きな負担となることが指摘されている。そこで、その稼働率とコストの関係から、図2下図に示すようなアイソレータを活用した新規な設備が提案されている¹⁴⁾。アイソレータは、無菌製剤製造において数多く活用されており、無菌操作区域を最小限にとどめ、汚染の原因となる作業員を排除す

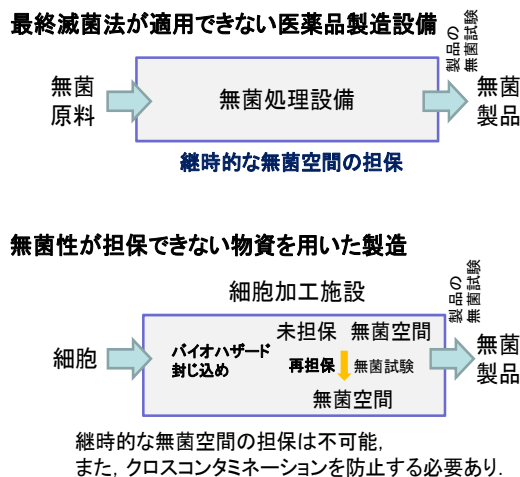
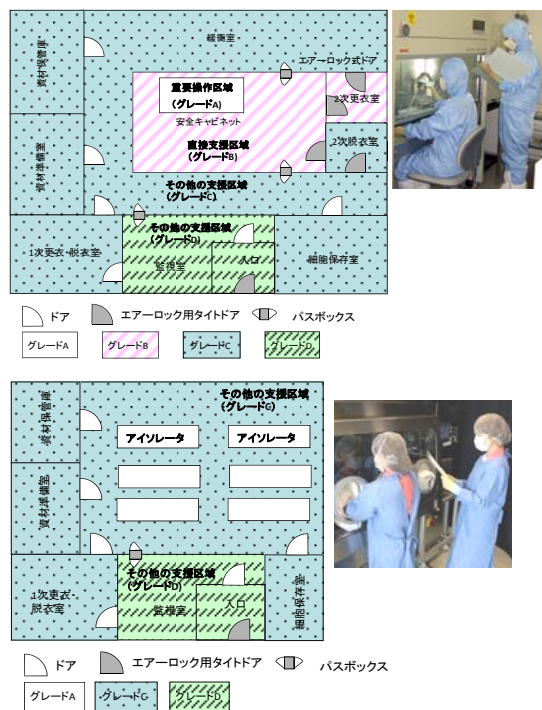


図1 無菌製剤製造と細胞・組織製品製造の比較



ることにより高度な無菌環境を維持するための設備であり、ISO 13408-6にて無菌製造設備として規格化され、国内の無菌医薬品製造でも広く用いられている。細胞・組織製品の製造においても、厳密なチェンジオーバー手順が得られるので、原料から最終製品まで一貫した無菌操作を達成できるとともに、製造コストを抑制するシステムとして有望である。現在、国内ではアイソレータの設置環境に係る基準は存在しないが、ISO 13408-6に従えば、その他の支援区域で適合すると考える（図2下図）。よって、本設備では、直接支援区域が不要となることで、空調、室圧、温度・湿度、浮遊微粒子、環境微生物や昆虫の侵入防止などの種々の管理労力を大幅に軽減し、更衣等の労務時間も大幅に短縮することができると考えられる。しかし、アイソレータは高い汚染防止機能を有する反面、ワークエリアへのアクセス方法に限られるという課題が生じる。

培養加工装置に対する要求事項は、機械化、小型化、無菌性、解析能、連続性、自律化、保証化が挙げられ、装置開発には、温調、ガス調、滅菌・無菌化、送液、ハンドリング、観察・分析、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。一般的な工程の自動化は、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、インテリジェント化、品質向上といった順で達成される。また、細胞製品製造における自動培養加工装置の意義と方向性については、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から1,000Lまでの生産スケールではディスプレイ化が可能であることや無菌操作の簡略化が期待されてきた¹⁵⁾。さらに、今後、培養加工装置自体が、小型の無菌空間（クリーンルーム）として設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの省力化に貢献できる。

培養加工装置の自律化や保証化を実現するには、培養状況の把握が不可欠である。一般的には、侵襲的、破壊的な手法に依存しているが、細胞製品製造の工程においては、評価のために原料である細胞を消費することは、生産原理および原料の希少性から避ける必要がある。よって、培養中に細胞接触することなく検査を行う非侵襲かつ非破壊のセンシングツールの開発が望まれている¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。自動化への取り組みの多くは、細胞数が 10^3 から 10^9 となる培養スケールの人手の操作を模擬した機械的自動化がなされ、細胞播種、培地交換等の操作についてロボットアームまたは直交作動システムが採用されている。他のスケールについては依然未熟または未知の領域であり、iPS細胞などの幹細胞培養には、 10^{10} を超える細胞数が要求され、培養操作原理は依然未知である。国内では、筐体密閉型では、主として手操作により培養可能な、アイソレータ型培養加工装置¹⁴⁾、¹⁸⁾や、さらに、手操作をロボットアームの利用による装置¹⁹⁾、一方、容器密閉型では、培養系を細胞の増殖に合わせて拡大可能なバッグ培養加工装置²⁰⁾や軟骨細胞へ加圧することにより分化促進を可能とした加圧循環式培養加工装置²¹⁾、継代培養が可能な装置²²⁾、細胞シート製造を目指した装置²³⁾、細胞播種から細胞回収まで一つの容器にて培養可能な装置²⁴⁾が知られている。いずれの装置においても臨床利用への展開が期待できる。

再生医療産業の黎明期である現在は、図3に示すように、細胞加工施設にて、目的とする製造種目が変化し、小ロット生産の場合が多いため、製造対象の多様性を重視する必要がある。そのため、開発されてきた装置の大半は、手作業における単純作業を自動化した単機能での培養加工装置、または、ほぼすべての作業の自動化を目指した、多機能を併せ持つオールインワン型培養加工装置である。これに対して、目的の製造における各工程を要素と捉え、各要素を必要に応じ組み合わせることで、最小の要素構成にて、最適な培養加工装置が出来上がるとも考えられる。す

なわち、小ロット生産への対応、無菌空間の局所化、多検体かつ多種製造への柔軟性、自動化など種々の要求への対応を目指した、モジュール方式（flexible Modular Platform、fMP）の採用は、脱着可能で柔軟なアイソレータと考えられ、有望な製造手法であると考えられる²⁵⁾。

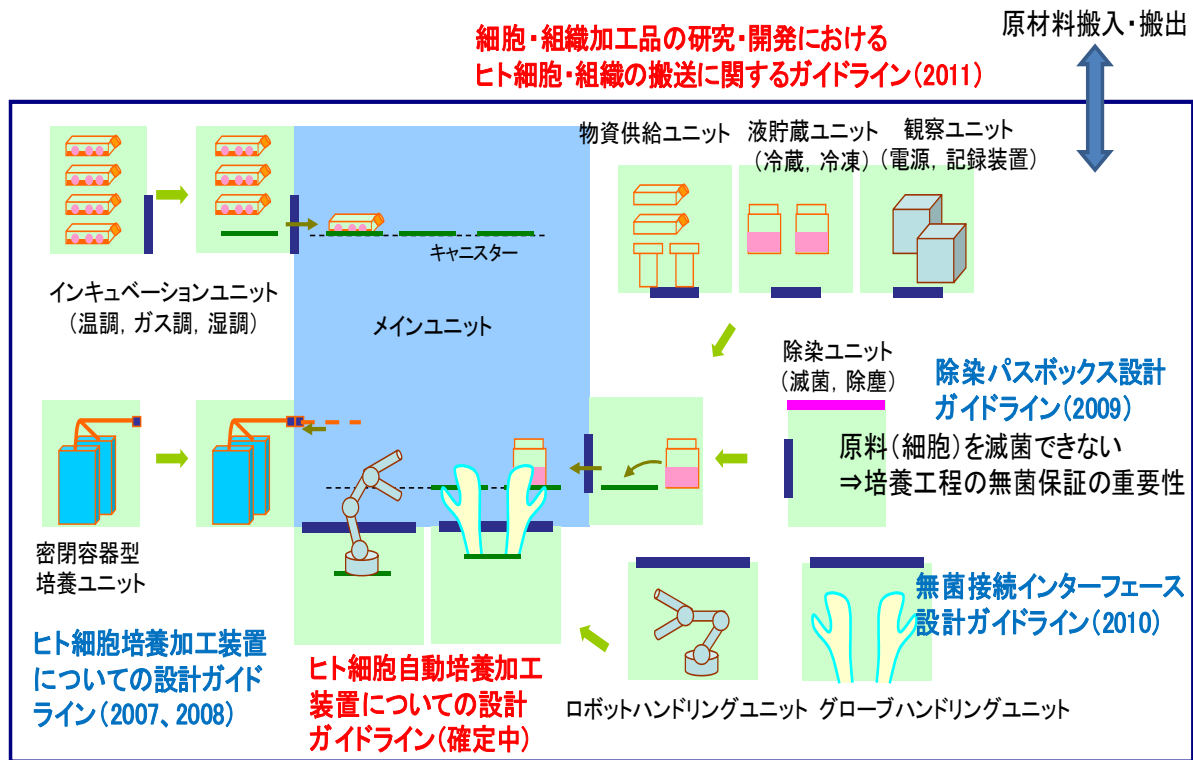


図3 細胞・組織製造から見た培養装置の将来

fMPは、図4に示すように、独立した要素となる無菌ユニットを基礎としたモジュール化とそのユニットどうしの連結・独立を可能とし、いわゆる玩具のブロックで様々な形を創造することに類似しており、種々の培養手法（現状培養法から将来的な工程変化）に対応可能な工程の柔軟性を実現できる。さらに、初期設備に対する過大投資の防止（ビルトアップ式、追加式）、ランニングコストの低下（アイソレータ利用施設の確立）を目指すことができ、病院外（細胞加工企業）または、院内での製造も可能とすると考えられる。また、今後、再生医療の発展により、様々な企業の参入により、多様な装置の開発が期待でき、それらの装置の連結により個々の企業の持つ優れた技術の交流を生み、より一層の発展に導くと考えられる。その際、連結・脱離可能な連結インターフェース（連結ポート）を標準化することで、各企業にて保有する先進的技術を生かした製品開発が可能となり、広範な産業分野の活性化が期待できる。

上述のような革新的細胞加工施設を構築するにあたって、これまで、医療機器開発ガイドライン策定事業・再生医療分野（細胞シート）開発WGでは、図4に示すように「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」を策定してきた。本年度は、製造設備への原料搬入、製品搬出のための「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」

を策定するとともに、培養加工装置の自動化・自律化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」を検討した。



()内はガイドライン策定年度

図4 fMPを採用した細胞加工施設と設計ガイドラインの位置づけ

引用文献

1. M. J. Lysaght, A. Jaklenec, E. Deweerd: "Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics", *Tissue Eng.* 14, 302-315 (2008).
2. C. Mason, E. Manzotti: Regenerative medicine cell therapies: numbers of units manufactured and patients treated between 1988 and 2010. *Regen. Med.* 5, 307-313 (2010).
3. D. Smith: "Commercialization challenges associated with induced pluripotent stem cell-based products", *Regen Med.* 5, 593-603 (2010).
4. R. McBride: "Stem cell firms shift from treatments to tools" *The Boston Globe*, 5 June (2008).
5. Free Press Release. "The market size of stem cell research products is expanding through double digit growth", www.free-press-release.com/news/200902/1235794980.html, 27 Feb.,(2009).
6. N. Barthelemy: "Investor presentation. Presented at Life Technologies Investor Day" Cell Systems, Carlsbad, CA, USA, 2 June (2010).
7. M. Takagi: "Cell processing engineering for ex-vivo expansion of hematopoietic cells: a review", *J. Biosci. Bioeng.* 99, 189-196 (2005).
8. M. Kino-oka, M. Taya: "Recent developments in processing systems for cell and tissue cultures toward therapeutic application", *J. Biosci. Bioeng.* 108, 267-276 (2009).
9. 高木 睦: "セルプロセッシング工学 -抗体医薬から再生医療まで-", コロナ社, 126-133 (2007).
10. 中嶋 勝己, 金澤 秀和, 高木 睦, 脇谷 滋之, 稲木 誠: "接着性細胞の自動培養装置の開発", *炎症と再生*, 29, 131-134 (2009).
11. 紀ノ岡 正博: "ヒト細胞を加工するための自動培養装置の現状と展望", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 3-16 (2010).
12. 畠 賢一郎: "細胞の製造工程と培養装置への期待", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 25-32 (2010).
13. 水谷 学, 能見 淑子: "ランニングコストを抑える革新型CPCの設計と自動化の可能性", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 274-280 (2010).
14. 山本 宏: "CPC とセルプロセッシング・アイソレータ", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 214-224 (2010).
15. C. Mason, M. Hoare: Regenerative medicine bioprocessing: building a conceptual framework based on early studies. *Tissue Eng.*, 13, 301-311 (2007).
16. M. Takagi: "Noninvasive quality estimation of adherent mammalian cells for transplantation", *Biotechnol. Bioprocess Eng.*, 15: 54-60 (2010).
17. 高木 睦: "位相シフトレーザー顕微鏡による非侵襲的な細胞品質評価", *医学のあゆみ*, 238, 1215-1216 (2011).
18. 米田 健二, 砂山 裕信: "再生医療に必要な無菌細胞培養操作と自動化", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 243-250 (2010).
19. 中嶋 勝己: "汎用ロボットを用いた自動培養装置", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 169-180 (2010).
20. 神宮司 英雅: "免疫細胞療法に用いるインテリジェント培養システム", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 35-43 (2010).
21. 村田 利己, 渡辺 節雄: "加圧循環培養装置を利用した新しい軟骨細胞移植術の臨床応用", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 52-61 (2010).
22. 坂井 将典: "第5章 培養装置を用いた間葉系幹細胞の増幅", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 44-51 (2010).
23. 小林 豊茂: "角膜上皮シート用自動培養装置", *細胞治療・再生医療のための培養システム*, シーエムシー出版, 181-188 (2010).
24. 中谷 勝, 林 真司, 市村 昌紀, 小林 明, 今井 直博, 上田 恭義: "骨髄間葉系幹細胞培養装置「P4C S」の開発とその特長", *Bio Clin*, 26, 813-816 (2011).
25. 紀ノ岡 正博, 水谷 学: "組織ファクトリーの産業化への課題", *医機学*, 81, 434-438 (2011).

2. ガイドラインの検討過程

平成 22 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織した。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で検討を進めた。

3 回の開発 WG 委員会と開発 WG 委員会小委員会ならびに開発 WG 委員会実務者会議を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

2.1 平成 23 年度 第 1 回再生医療開発 WG 委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成 23 年 11 月 28 日（月） 18:00～20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護

小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、新階 央、長部 喜幸、井上 望美

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、加藤玲子

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘、本間 一弘

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成 23 年度委員名簿

資料 3：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン(案)

資料 4：ヒト細胞・組織加工製品の輸送に関するガイドライン（案）

資料 5：再生医療に用いる生体由来物搬送容器ユニットの開発

資料 6-1、6-2：細胞搬送容器

別添 - 1：再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて

別添 - 2：医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（村上 一徳）

2) 座長選出、座長挨拶（浅野 茂隆）

3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

本 WG は平成 17 年度より、一貫して再生医療の産業化促進のための開発ガイドラインを整備していくことを目的として活動している。平成 19 年度、20 年度において、ヒト細胞培

養加工装置についての設計ガイドラインを改訂版も含めて策定した。また、平成 21 年度において、除染パスボックスの設計ガイドラインを策定した。平成 22 年度に策定した無菌接続インターフェース設計ガイドラインに続き、本年度は昨年度の委員会での議論を踏まえて、自動培養加工装置のガイドラインを策定することとした。また、昨年ヒト幹指針（医師法下における規制指針）が改正され、多施設における再生医療の実施が可能となった。この改正指針に、搬送に係る留意点の記載がある。搬送に係る留意点を明確にできれば、再生医療の推進に寄与できるため、本 WG で、ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドラインを策定することとした。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」について説明があった。1.1 目的の項を中心に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。また、改訂を進めるにあたり、関連する専門家から構成される小委員会（TF）を設置することとなり、第 1 回の TF 委員会を 12 月 9 日（金）に開催することとした。

・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン」について説明があった。4. 一般的要件の項を中心に、委員からの修正点、コメント等を参考に、本ガイドライン（案）の改訂を進めることとした。

2.2 平成 23 年度 第 2 回再生医療開発 WG 委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成 23 年 12 月 19 日（月） 18:00～20:30

(2) 開催場所 オフィス東京 4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、

小寺 良尚、田村 知明、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、井上 望美

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：廣瀬 志弘、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成 23 年度委員名簿

資料 3：平成 23 年度第 1 回再生医療（細胞シート）開発 WG 委員会 議事録概要（案）

資料 4：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 5：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第 1 回 WG 委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」について、第 1 回 TF 委員会（12 月 9 日（金）開催）での議論を踏まえて説明があった。1.1 目的、

2.12 装置の清浄度管理の項を中心に、本ガイドライン（案）の改訂をすすめることとした。
また、ガイドライン策定の位置付けや考え方について、報告書への記載を前提として、前文に記入することとした。

- ・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」について説明があった。1.緒言、3.用語の定義、4.一般的要件の項を中心に、委員からの修正点、コメント等を参考にして、本ガイドライン（案）の改訂を進めることとした。
- ・その他の修正点、コメント等について、第3回委員会前までに意見を聴取することとした。

2.3 平成23年度第3回再生医療開発WG委員会 議事録概要

(1) 開催日時 平成24年1月30日（月） 18:00～20:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区京橋1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、

小寺 良尚、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、井上 望美

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：議事次第

資料2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成23年度委員名簿

資料3：平成23年度第2回再生医療（細胞シート）開発WG委員会 議事録概要（案）

資料4：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料5：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

資料6：Field of Regenerative Medicine Cell Sheets R&D Guideline for the Design of a Pass-Box with Decontamination,2010

資料7：Field of Regenerative Medicine Cell Sheets R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface,2011

別添：組織ファクトリーの産業化への課題

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第2回WG委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

- ・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」について説明があった。前回のWG委員会およびその後の委員からのコメントを踏まえ、1.緒言、3.用語の定義、4.一般的要件の項を中心に改訂した。2月3日を〆切に委員確認をおこない、それを踏まえ、本案をWGとしての確定版とし、3月9日の合同委員会にて諮ることとした。

- ・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」について、前回の WG 委員会およびその後の委員からのコメントを踏まえ、1.1 目的、2.12 装置の清浄度管理の項を中心に改訂した。本ガイドライン（案）については、討議未了の項目があるため、次年度も継続して WG で討議したい旨、報告があった。
- ・報告書作成については、紀ノ岡委員に執筆頂いた「まえがき」を報告書冒頭に掲載し、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」、「除染パスボックス設計ガイドライン（英文）」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（英文）」および WG 委員会でのプレゼン資料を中心に纏めることとした。
- ・牛田委員より、既に策定済みの「除染パスボックス設計ガイドライン」の名称について、放射性物質を除去する行為も「除染」であり、昨今の世の中の状況を鑑み、名称を再考することも考えられるとの提案があった。経産省から柔軟に対応したい旨、コメントがあり、WG委員の意見を踏まえ対応を考えることとした。

2.4 平成 23 年度再生医療開発WG委員会 第 1 回小委員会 議事録概要

- (1) 開催日時 平成 23 年 12 月 9 日（金） 13:00～17:00
- (2) 開催場所 澁谷工業株式会社 RP システム森本工場 会議室（石川県金沢市北陽台 2-1）
- (3) 出席者
 - 委員：紀ノ岡 正博、中嶋 勝己、市村 昌紀、宮崎 泰三、米田 健二
 - 株式会社カネカ：小林 明
 - 株式会社日立製作所：小林 豊茂
 - 川崎重工業株式会社：西野 公祥
 - 澁谷工業株式会社：小久保 護
 - 株式会社セルシード：水谷 学
- (4) 配布資料
 - 資料 1：再生医療の産業化促進のための開発ガイドライン整備、再生医療製品製造に関わるガイドライン策定の経緯と予定、ISO 活動との関係（PPT 資料）
 - 資料 2：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）
 - 資料 3：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）に対する開発 WG 委員の意見（メール文）
- (5) 会議概要
 - 1) 開会、出席者の自己紹介、小委員会の位置付け説明
 - 2) 「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」の検討における関連機器の見学
 - ・紀ノ岡委員より、現時点でのガイドライン（案）の完成状況について説明があった。また、装置の具体的試作物を見学し、議論を行った。
 - 3) 「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」に関する議論
 - ・12 月 8 日㊦切で、委員から集めた意見、コメントを反映させたガイドライン（案）を用い

て、改訂作業をおこなった。まず、「目的」について、再度検討をおこなった。添付ファイルにあるように質問事項について一つずつ修正を行った。

4) 今後の予定

- ・本小委員会で改訂した「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を WG 委員全員に回覧し、次回の WG での議論をお願いすることとした。

2.5 平成 23 年度再生医療開発WG委員会 第 1 回実務者会議 議事録概要

(1) 開催日時 平成 24 年 2 月 29 日（水） 16:00～18:30

(2) 開催場所 産業技術総合研究所 関西センター 尼崎支所 E 棟 1001 室
(兵庫県尼崎市若王寺 3-11-46)

(3) 出席者

委員：紀ノ岡 正博、小久保 護

産業技術総合研究所：弓場 俊輔

事務局：廣瀬 志弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 3：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者の自己紹介、実務者会議の位置付け説明

2) 細胞培養装置の自動化、機械化の考え方について整理した後、紀ノ岡委員、小久保委員より、現時点での「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」の完成状況についての説明があった。本ガイドライン案については、討議未了の項目があるため、次年度も継続して WG で討議したい旨、報告があった。

3) 「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」に関する議論

- ・これまでに、委員から集めた意見、コメントを反映させた当該ガイドライン（案）を用いて、来年度に整理すべき事項を確認しながら、改訂作業をおこなった。

4) 「ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）」に関する議論

- ・これまでに、委員から集めた意見、コメントを反映させた当該ガイドライン（案）を用いて、WG としての最終案を確定すべく詳細な改訂作業をおこなった。本改訂版の委員確認を経て、WG 確定版として 3 月 9 日の合同検討会で諮ることとした。本実務者会議での討議を踏まえ、3 月 9 日の合同検討会でのプレゼン資料を確認した。

5) 今後の予定

- ・本実務者会議で改訂した「ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）」を、WG 案として確定するため WG 委員全員に回覧することとした。併せて、来年度以降に策定するガイドライン候補について、引き続き意見を募集することとした。

3. ガイドラインの検討結果

細胞・組織加工品の研究・開発における ヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2011（案）

1. 緒言

ヒトの細胞・組織は、通常の化学物質とは異なる特性を有しているため、搬送に当たり、細胞・組織の品質を安定に維持できる保存条件、搬送条件の実施要領は、その特性に十分配慮したものである必要がある。細胞・組織加工品の品質に関しては、細胞数ならびに生細胞数、形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型、細胞の純度、菌・細菌・ウイルス・マイコプラズマ等の汚染の有無、エンドトキシンの有無、効能、力価を検討する必要がある。取扱には細心の注意を払う必要がある。また、細胞・組織加工品は、温度、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に特に敏感であるため、生物学的活性を維持し、死滅等を回避するには、一般に厳密な搬送条件、搬送手段を必要とする。細胞・組織の搬送にあたり、これらのことを勘案した上で、その安定性を保証する適切なデータを作成するとともに、細胞・組織加工品の力価、純度及び品質に影響を及ぼすさまざまな外的条件がどのようなものであるかを考察する必要がある。ここで考えられる搬送としては、製品の研究・開発の段階で、培養条件等を検討するために、入手したヒトの細胞・組織を培養施設に搬送する場合、製品化後の搬送条件を検討する場合が考えられる。

2. 適用範囲

本ガイドラインは「細胞・組織加工品の研究・開発」を行うに当たり、生きた細胞・組織（凍結、常温問わず）を他施設に搬送する場合に適用する。なお、既に骨髓移植や血液移植等で搬送に関する運用が確立されている原料については、本ガイドラインの対象とはしない。

なお、本ガイドラインは、薬事法に基づく承認審査の観点とは別に、細胞・組織加工品の研究・開発を円滑に進めるうえで有用と考えられる、搬送に関して留意すべき事項を掲げたものであり、製品化に当たって、これらの事項のすべてが承認審査において必要となるとは限らず、また、これら以外の事項が必要となる可能性があることに留意すること。

3. 用語の定義

- ・滅菌（sterilization）：病原性、非病原性を問わず、すべての種類の微生物を殺滅し、または除去し、対象物の中に微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。
- ・清浄度グレード A：清浄度クラス 100 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- ・清浄度グレード B：清浄度クラス 10,000 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- ・清浄度グレード C：清浄度クラス 100,000 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- ・一次容器（内容器）：フラスコやマイクロチューブ、T-フラスコ、ディッシュなど、細胞が直接接触れる容器のこと。
- ・二次容器（外容器）：細胞が入った一次容器を収納し、かつ、無菌性維持を目的とし、外界から遮断できる機能を有する容器のこと。

- ・外装梱包：温度維持を目的とする断熱容器と蓄熱材（もしくは保冷材）を組み合わせ、また、緩衝材料で外部からの衝撃を緩和する機能を有し、取っ手やショルダーベルトなど、搬送時に落下を最小限に防ぐための機能を有する容器のこと。

4. 一般的要件

- (1) 原料であるヒト細胞・組織、および、ヒト細胞・組織加工品に直接触れる容器、培養器具は滅菌されたものを用いること。
- (2) 原料であるヒト細胞・組織、および、ヒト細胞・組織加工品の搬送に供する搬送溶液等は滅菌されたものを用いること。
- (3) 搬送容器は、一次容器、二次容器、外装梱包により構成されること。ここで、必要に応じ、一次容器は、その機能を二次容器にて担保することで省略することができる。
- (4) 取り違い防止を施した搬送容器であること。
- (5) 原料であるヒト細胞・組織に対する各種容器内への収納は、あらかじめ決められた環境下にて実施すること。
- (6) ヒト細胞・組織加工品の一次容器および二次容器への収納は清浄度グレード A 環境内で行うこと。
- (7) 搬送品の受渡しに関する責任者を予め決定しておくこと。
- (8) 搬送工程管理の責任者を予め決定しておくこと。
- (9) 逸脱時の報告体制を予め決定しておくこと。
- (10) 搬送中にヒト細胞・組織への X 線照射がないようにすること。

5. 温度管理

凍結状態、培養状態に関わらず、搬送中の温度をモニタリングできる環境を構築する。

5.1 凍結状態

凍結状態で細胞・組織を搬送する場合は、二次容器に対してドライアイスまたは液体窒素入りドライシッパーを用いて凍結状態を確実に維持できる環境を構築すること。

5.2 培養状態

フラスコに培地を満たした状態で液漏れがないことを確認し、二次容器に対して適切な温度の範囲を維持できる環境を構築すること。

6. 搬送容器

外装梱包に用いる容器は二次容器に対して下記の要件を満たすものを用いる。

- (1) 外気温の影響に関する事項がバリデーションされる容器を用いること。
- (2) 衝撃加速度に耐えることがバリデーションされる容器を用いること。

7. 搬送の工程管理

- (1) 温度モニタリング等を行い、確認、記録すること。

- (2) 許容される温度範囲等、事前に定めておくこと。
- (3) 搬送時の振動および衝撃による影響についてはリスク評価を行うこと。
- (4) 搬送作業者が、特定の認定者（教育訓練を受けた者）の場合、何回かの実施確認にて、特定の施設間、搬送手段に対して限定して、バリデーションとすることができる。

8. 搬送品の受け渡し確認

搬送品の受渡し時に下記の項目を確認し、記録すること。

- (1) 二次容器が封印されており、破損・液漏れがないこと。
- (2) 搬送時間があらかじめ定められた範囲内であること。
- (3) 搬送中の温度があらかじめ定められた範囲内であること。
- (4) 一次容器内の搬送溶液等が適切であること。

9. 搬送作業者のトレーニング

搬送の実施者（二次容器から外装梱包を行う者、実際に搬送を担当する者）に対してあらかじめ少なくとも以下の事項に関する教育訓練を実施すること。

- (1) 一次容器収納の標準作業手順
- (2) 二次容器収納の標準作業手順
- (3) 外装梱包の標準作業手順
- (4) 搬送時の標準作業手順
- (5) 搬送品の受け渡し時の標準作業手順
- (6) 容器の取り扱いについて
- (7) 逸脱事項への対処について

4. 英文版ガイドライン

「除染パスボックス設計ガイドライン 2010」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（案）」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

R&D Guideline for the Design of a Pass-Box with Decontamination Capability,2010(Draft)

R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface, 2011(Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp

=====

R&D Guideline for the Design of a Pass-Box with Decontamination Capability,2010(Draft)

R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface, 2011(Draft)

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device.**

【Secretariat】 TEL/FAX : 029-861-7840 E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp

5. 平成 23 年度の総括と今後の展望

再生医療製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待されている。本年度は、係る社会的要請に応えるべく、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）」を策定した。原料である細胞・組織が細胞加工施設に搬入された後、再生医療製品の製造において、全てのプロセスが閉鎖空間内で無菌的に実施されることが必要である。しかし、現状では複雑で多様な再生医療製品の全てに対応可能な一貫した無菌製造システムは存在せず、複数のプロセスの中から機械化が容易な1つないし2つのプロセスを抜き出して製品化したものが多い。現在、必要な全てのプロセスを1台の装置で網羅可能な自動培養装置等の開発が行われているものの、これらは1台で完結しているため、将来的な応用を考えた場合、現在想定している操作やプロセス以外、必要な製品に対応しきれないことが考えられる。

無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の機器・装置を自由に脱着することが可能となれば、再生医療製品の製造企業は製品製造システム開発にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できる。また、機器・装置開発側にとり、全工程を網羅する一貫したシステムの開発は多額の開発コストを要するが、無菌接続インターフェースを装置に組み込むことにより、単一装置の開発であっても再生医療分野に参入可能であり、トータルコストを低減することができる。また、日本発の無菌接続インターフェースが国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連機器の開発で世界をリードすることも可能である。既に国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological evaluation of medical devices）および TC 198（Sterilization of health care products）において、再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しては、TC 198/WG 9（Aseptic processing）で規格案（CD ISO 13408-8）が具体的に討議されつつあるものの、策定された規格は存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。今後は、再生医療の産業化への開発ガイドラインの寄与や、開発ガイドラインの国際的な調整による早期の規格化が重要になると考えられる。

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、組織再生により、構造・機能を復活させる先端的根治技術である。組織を再生するためには、細胞を操作した後、患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階でそれを支える医療産業群を育成し、支援するために適切なガイドラインの策定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があるが、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したガイドラインを策定する必要がある。今後は、ヒト自動培養加工装置が備えるべき要件を満たした設計ガイドラインの策定を進めるとともに、併行して、細胞種

（例えば、間葉系幹細胞）、工程（例えば、増殖工程）を絞った自動培養加工装置についての設計ガイドラインの策定が必要になってくるであろう。また、近年の本分野の技術開発の進展に呼応し、既に策定したガイドラインについて、用語を含め、全体的に見直し、国際的な整合性をとりつつ改訂版を作成していくことも重要であると考えられる。

参考資料

1. 実証試験
2. 厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」
平成 23 年 4 月 28 日付け医政発 0428 第 7 号・薬食発 0428 第 1 号
3. 厚生労働省医薬食品局長通知「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について」平成 23 年 6 月 30 日付け薬食発 0630 第 2 号
4. 紀ノ岡委員の講演資料
「組織ファクトリーの産業化への課題」

1. 実証試験

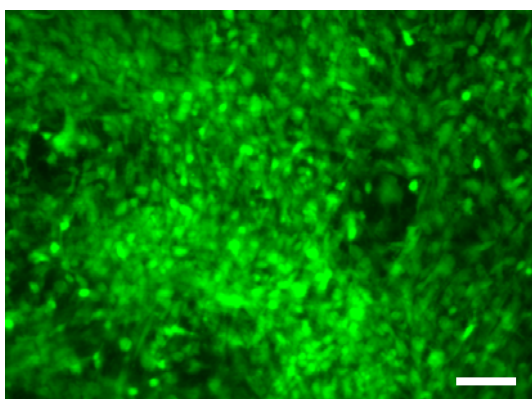
[実証試験概要]

無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースを利用したアイソレータシステムの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに製品化に必要な複数の機器・装置を自由に脱着することが可能となる。しかし、アイソレータは高い汚染防止機能を有する反面、ワークエリアへのアクセスに課題があり、通常の条件より、培養操作時間が長くなることが想定され、室温かつ低 CO₂ 濃度下での培養による細胞の機能低下が懸念される。本実証試験では、これらの要因が、細胞の接着、生存性に及ぼす影響を、特に硬組織の再生医療で汎用される多孔性セラミックスを足場材料に用いて検討した。

[方法]

ラット骨髄由来の間葉系幹細胞（MSC）をクリーンベンチ内（室温かつ低 CO₂ 濃度下）で、多孔性セラミックス試料（φ10mm、高さ 2mm の円柱状）に 2×10^5 cells/試料となるように播種した。アイソレータシステムを使用した培養操作に要する時間を 1 時間程度と仮定して、1 群は MSC 播種後、クリーンベンチ内で 1 時間静置した後、インキュベータに導入した。他の 1 群は MSC 播種後、クリーンベンチ内で 6 時間静置した後、インキュベータに導入した。インキュベータ導入後、2 時間後における細胞の接着と生存性を Live/Dead 試薬を用いた蛍光顕微鏡観察で確認した。

[結果] (A)



(B)

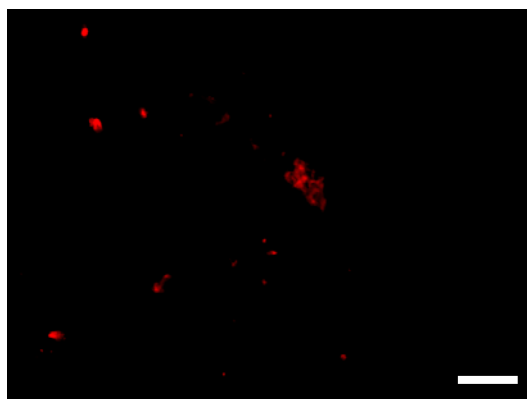
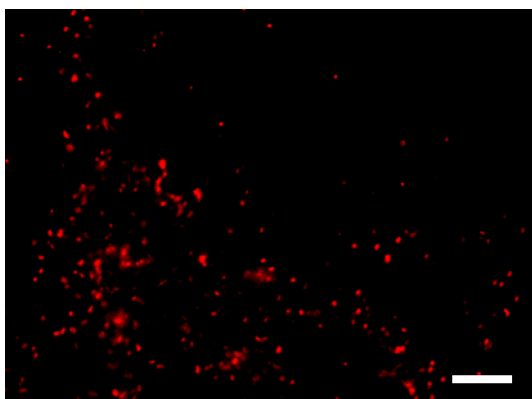
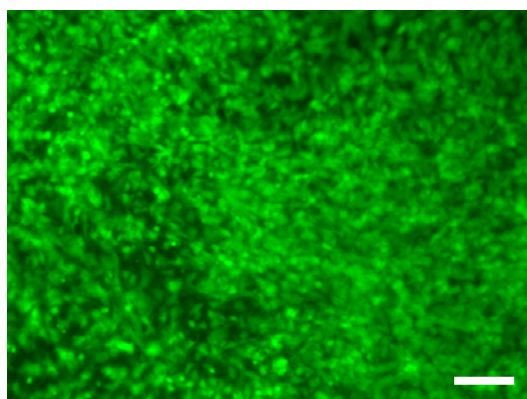


図 1. MSC の蛍光顕微鏡像

- (A) クリーンベンチ内で 1 時間静置、インキュベータ導入後、2 時間後における多孔性セラミックス試料に接着した MSC の Live/Dead 試薬染色像。
- (B) クリーンベンチ内で 6 時間静置、インキュベータ導入後、2 時間後における多孔性セラミックス試料に接着した MSC の Live/Dead 試薬染色像。

上図（緑色）は生細胞、下図（赤色）は死細胞をそれぞれ示す。Bar:100 μ m

(A)、(B) とともに、僅かながら死細胞の存在が認められるが、良好な接着性を示した。また、接着した細胞のほとんど全てが生きていることが示された。本結果より、クリーンベンチ内で 6 時間静置することによる MSC の多孔性セラミックスに対する接着、生存に及ぼす影響は、通常の培養と同程度のものと確認された。

2. 厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知

「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする
制度的枠組みについて」

平成 23 年 4 月 28 日付け医政発 0428 第 7 号・薬食発 0428 第 1 号

医政発 0428 第 7 号
薬食発 0428 第 1 号
平成 23 年 4 月 28 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局長

厚生労働省医薬食品局長

再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする
制度的枠組みについて

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されています。

このような状況の下、再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて、平成 22 年 4 月より「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」において検討が行われ、今般、別添 1 のとおり、報告書がとりまとめられたので、貴管下関係者に周知をお願いします。

なお、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件については、別添 2 のとおり、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」（平成 22 年 3 月 30 日付け医政発 0330 第 2 号厚生労働省医政局長通知）を発出しておりますので、貴管下関係者にあらためて周知をお願いします。

別添1

再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて

平成 23 年 3 月 30 日

再生医療における制度的枠組みに関する検討会

はじめに

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」においては、平成 21 年度「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」その要件等を取りまとめ、平成 22 年度は、

「再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組み」を検討事項として 6 回にわたり議論を行ってきた。

平成 22 年度の検討範囲としては、「共同での診療」の範囲を超えた、医療機関外の第三者が製品化する場合で、かつ、自己・同種細胞由来製品とも一定以上の細胞・組織の加工^注を行うものとした。

また、現行の薬事法、医療法といった現行の法制度にとらわれずに制度的枠組みについて検討するため、

- 有効性・安全性の評価、管理のあり方について
 - － 個別品目の承認審査・市販後安全対策が必要か
 - － 行政が承認審査を行うべきか
- 質の高い製品を迅速に開発する方策について
 - － 開発初期からの助言・相談について
 - － 確認申請のあり方
 - － 臨床研究・治験促進策
 - － 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等
 - － その他必要な事項

を中心に議論していくこととした。

検討会では、21 年度中に行われた海外調査結果の報告、検討会委員、検討会オブザーバー、海外規制当局等から、上記検討事項を中心にヒアリングを行い、議論を行ってきた。

今般、検討会での議論を踏まえ、有効性・安全性の評価、管理のあり方、質の高い製品を迅速に開発する方策について提言として取りまとめたので報告する。

なお、再生・細胞医療に関する知見・技術は日進月歩であり、本検討会での様々な意見も踏まえ、引き続き国内外の情報を収集、評価すると共に、より再生・細胞医療に相応しい制度となるよう、本検討会の提言の見直しも含めフォローアップを行うことが必要である。

また 21 年度の「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」の中で、再生医療・細胞医療技術の共通的な事項として、医療

機関が確保すべき要件をとりまとめており、これについて、医療機関の他、国民に対してもわかりやすく周知するとともに、必要に応じ、更なる対応を検討することが求められる。

注) 疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すこと。

目次

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	P4
2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について	P5
(1) 開発初期からの PMDA による助言・相談制度の創設	P5
(2) 確認申請のあり方	P6
(3) 臨床研究・治験促進策	P7
(4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等	P9
1) 相談・審査の迅速化・質の向上	P9
2) 評価指針・基準等の作成・明確化	P10
3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査 についての考え方	P10
(5) 開発支援について	P11
1) 希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・ デバイス）の指定要件の柔軟な運用等	P11
2) ベンチャー企業支援	P12
(6) その他必要な事項	P12
1) 海外規制当局との連携	P12
2) 関係学会との連携	P13
3) その他	P13

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

- 欧米では、再生・細胞医療製品について、医療機関外の第三者が製品化する場合は、自己・同種細胞由来製品とも、薬事関連法に基づき、規制当局による個別承認が行われており、米国では生物製剤（biologics）又は医療機器として、EUでは医薬品の一つのカテゴリーとして規制されている。
- 本検討会では、再生・細胞医療製品について、個別品目の承認審査や安全対策が必要かどうか、必要な場合は行政がこれらの承認審査等を行うべきかについて議論を行った。
- 細胞の加工により、元となる細胞とは異なる性質を有し、自己細胞由来製品であっても処理工程に付随するリスク、品質の一定性のリスク等が存在することから、品目毎に承認審査や安全対策を行政が行うべきという意見が大勢であった。
- 一方で、再生・細胞医療製品のうち自己細胞由来製品の加工について、同種由来製品に比べ安全性が高いと考えられること、医師が患者の状態を見ながら医師主導で行われる医療であることから、医療法の政令 8 業務へ細胞加工業を追加し、医療法の枠内で施設認定する、又は、薬事法の枠内で医薬品・医療機器とは独立した新たなカテゴリーを創設し、第 I 相臨床試験において数例で安全性確認ができれば速やかに製造販売承認を行い、加工プロセスを認可する制度とし、その後に事後チェックを十分に行う体制とすべきではないかとの意見も出された。
- これに対し、自己細胞由来製品は安全で同種細胞由来製品は問題という理由はウイルス感染等の点を除けばなく、自己細胞由来製品であっても同種細胞由来製品と同様に、品目毎に安全性、有効性等をエビデンスに基づき議論することが必要である、問題が起こってからでは遅いので、事前に確認すべきことは確認する必要がある、医療行為と製品化は区別すべきで、品目の有効性・安全性等をいかに確保すべきかを考えた場合、品目毎に行政が承認等を行うことが必要、との意見が出された。
- これらの議論を踏まえ、本検討会では、我が国における再生・細胞医療製品の有効性・安全性の評価、管理については、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品とも、品目毎に行政による承認審査、安全対策等が必要であることを確認した。
- 個別品目毎に品質、安全性、有効性を確認し、市販後の安全対策及び製造管理・品質管理を行政が行う点に関し、新しい法体系の下に行くか、薬事法の下で行うかについて、品目毎に行政による承認及び安全対策を行う点は現行の薬事法による規制体系と同じであることから、薬事法の下で行うことが現実的と判断した。

なお、自家細胞由来の医療に関しては、医師が治療法を決め、患者との契約において細胞を採取した段階で実質品目承認が行われており、薬事法で上乘せの品目承認は必要ではないのではないか、現行の薬事法は再生・細胞医

療を想定しておらず、自己細胞由来の再生・細胞医療製品の規制を行うことはできないとの意見も出された。

- また、評価を行う機関について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）以外の機関をつくるべきとの意見も出されたが、新たな機関を指定／設立することは体制整備、質の確保などを考えると現実的ではなく、PMDA の審査・相談等の対応姿勢・質の向上を進めていくべきとした。
- なお、自己細胞由来、同種細胞由来製品は、元となる細胞由来のウイルス等の感染性因子の評価、管理の点等で異なることから、これまでも、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針をその由来により分けるなどの取扱いを行ってきた。また、対象となる疾患、その重篤性などにより、個別製品の評価なども異なることから、これまでも、次世代医療機器評価指標（重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生）などを作成してきたところである。

その評価、管理手法等については、自己細胞、同種細胞など細胞の違い、対象・目的等の違いにより個別に判断することが必要である（2.（4）2）参照）。

2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

- 再生医療のいち早い実現化のため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省は、文部科学省が新たな再生医療技術に関する基礎研究を推進する、経済産業省が再生医療の実現化を支える産業基盤を構築する、厚生労働省が再生医療の臨床研究の推進を行うといった、各省が協働で実施する「再生医療の実現化ハイウェイ」を平成 23 年度に予算に盛り込んだところである。これにより、3 省が連続的に支援を実施することが可能な仕組みを構築し、基礎研究から臨床研究へのシームレスかつ迅速な移行を可能とすることで、再生医療をいち早く実現化することを目指しており、これらの取組みを着実に進めることが重要である。
- 本検討会では、製品の品質、安全性、有効性を維持しつつ、必要な製品が迅速に開発されるための制度改正、支援策などの方策について検討を進めた。

（1）開発初期からの PMDA による助言・相談制度の創設

- 再生・細胞医療製品の開発の早期段階は、我が国では研究者が主導して行われることが多く、品質、非臨床試験などを経て、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく確認を受けて臨床研究が行われる。その後の製品開発を効率的に進めるためには、承認審査等を担う規制当局と開発早期の

段階から必要なデータ等について調整していくことが有用であるが、現在の PMDA の相談ではそのような相談を対象としたものは設けられていない。

- 欧米では、日本のように臨床研究、治験の区別が無く、開発初期の段階から行政による相談事業が実施されており、また相談料・アクセス面等から、開発者にとって相談が受けやすい取組みがなされている。
 - ・ FDA (Food and Drug Administration) : pre-IND (Investigational New Drug) 相談、pre-IDE (Investigational Device Exemption) 相談 (無料)
 - ・ EMA (European Medicines Agency) : 中小企業、先端医療製品は相談料の割引 (仏、独、英国でも相談事業を実施)
 - ・ PEI (Paul Ehrlich Institute) : イノベーションオフィスでの相談
- 我が国においても、再生・細胞医療製品の開発を促進するためには、PMDA が、製品の開発初期の段階から開発者に対し、薬事法での承認に必要なデータの範囲やその取得に向けての指導・助言を含めた相談事業を行うこと、また、特に再生・細胞医療製品の分野では、開発初期段階は研究者やベンチャー企業が多いため、研究者やベンチャー企業が利用しやすいように相談料を安く設定すること等が必要であることを確認した。
- 本確認事項も踏まえ、厚生労働省は平成 23 年度予算にもり込まれた薬事戦略相談事業を事業化し、その活用を図ることが重要である。
- 薬事戦略相談では、現在の確認申請で行われている品質・安全性に関する事項だけでなく、治験のプロトコルの議論も合わせて行うこと、また、PMDA は相談を受付けた後の早い段階から、関係する専門家に意見を求め、対面で相談する場合は、相談者、PMDA、関係する複数の専門家が同席して議論し、相談の議事録は仮に意見が一致しない点はその旨を記載するなどして、関係者の合意の上で作成すべきである。

再生・細胞医療製品に関しては専門家が限られる場合が想定される。相談にあたって適切な専門家が PMDA の既存の専門委員に含まれていない場合は、新たな専門委員を追加するなどの対応も必要である (2. (6) 2) 参照)。なお、専門家が適切に選出されるよう、必要とされる専門性を考慮し、利益相反について透明性を確保することが重要である。

また、下記のように確認申請が薬事戦略相談により代替されることとなるが、スムーズな代替が行われるよう、厚生労働省は、確認申請との相違点を含め、薬事戦略相談について周知し、確認申請制度の廃止と薬事戦略相談事業の実施の間に空白期間が生じないように十分に留意すべきである。さらに、既に確認された品目及び確認申請中の品目の取扱いを明確にし、特に、確認申請と薬事戦略相談を重複して課すことのないよう十分に留意すべきである。

(2) 確認申請のあり方

- 再生・細胞医療製品に係る確認申請は、平成 11 年より導入された制度であり、人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速

な発展に対応し、このような治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品・医療機器の品質及び安全性を確保することを目的としている。現在までに、13件が申請され、このうち9件が確認されている。

- 確認では、治験開始にあたっての必要データについて審査側と協議することができる等のメリットがある一方で、治験開始に近い確認申請時点でデータの不足が指摘された場合、新たなデータ取得に時間がかかり、開発が遅延する等の問題が指摘されている。
- また、確認申請は欧米にはない日本独自の制度であり、欧米では主に治験に先立つ事前相談で問題点を整理している。
- 確認申請については、
 - ・ 制度導入時と比較して経験が蓄積し、明確なリスクについては対応可能となっていること
 - ・ 「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針が整備されてきていること
 - ・ 薬事戦略相談の中で開発初期から相談を行うことで、確認申請で行われている品質、安全性の確認について、開発の早い段階から問題点を整理した上で得られたデータの確認を行うなど、前倒しして実施することが可能となること

等を踏まえて、確認申請制度については廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当であることを確認した。

- 治験開始に向け治験届が提出された際には支障なく治験実施が認められるよう、治験開始までに必要とされるデータ等について、もれなく薬事戦略相談を活用して事前に確認しておくように周知を図るべきである。併せて、治験届の際にデータ等が不足している場合は治験実施が認められないこともあらためて周知すべきである。なお、治験届の調査は30日となっているが、仮に調査に支障が生じるような場合は、行政機関が保有する情報の公開に関する法律を参考に、調査期間延長について条文に加えるなどの検討も必要ではないかとの意見も出された。
- また、治験前の品質及び安全性の確認にあたっては未知のリスクは排除しきれないものであるが、薬事戦略相談においても、経験を蓄積し、専門家と協議しつつ適切に対応し、その質的向上に不断の努力を傾注すべきである。

(3) 臨床研究・治験促進策

- 個別品目の有効性、安全性を評価するためには、臨床試験データは必須であり、臨床研究、治験の促進が重要である。
- 我が国においては、臨床研究には、研究計画の内容に応じて「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「臨床研究に関する倫理指針」等の各指針

が適用され、治験には医薬品・医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP：Good Clinical Practice）が適用される。GCPでは、承認申請の資料として試験結果が利用されることから、モニタリング、監査、データの保管義務など、データの信頼性の確保に関する規定がより厳密となっている。

- 欧米では我が国のような臨床研究と治験の区別はなく、原則として臨床試験にはGCPが適用されている。また、GCP対応の臨床試験が可能なように、医療機関側の臨床試験実施体制が整備され、また、医療機関間のネットワークなどで、臨床試験の届出など必要な手続きについての支援体制や、研究費が充実している。
- 我が国においてすべての臨床研究にもGCPを適用してはどうかという意見もあるが、現状では欧米と同様に原則すべての臨床研究にGCPを適用するのではなく、臨床研究・治験の特色を生かしつつ進めることが効率的であるとの指摘もなされた。
- 我が国においては再生・細胞医療製品の開発は研究者主導で行われる場合が多く、それらのデータを可能な限り早期に承認申請に活用していくために、開発の方向性、仕様等が固まった段階から医師主導治験で行うことが効率的である。現状では、医療機関の実施体制が不十分、費用負担が大きい等の課題があるが、実施医療機関の体制整備費、治験薬の製造、プロトコール作成、データ管理業務、治験相談等の費用を補助する等の支援、さらには研究費の拡充を行うことで、医師主導治験が更に活用されることが必要である。
- 臨床研究であっても、保険併用の対象（第3項先進医療、いわゆる高度医療）とするには、高度医療評価会議の第三者によるチェックが必要となり、一定の科学性、データの信頼性が担保される。そのため臨床研究は速やかに高度医療または治験に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる。出口を見据えた開発を行うことが重要であり、高度医療のデータについても、薬事戦略相談等を利用して製品開発における位置づけを早期から明確にし、速やかな開発につなげるべきである。
- 文部科学省では平成23年度予算において、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を推進することとしている。全国7か所の大学等の研究機関に、GCPに準拠した臨床研究を行うための体制を整備するとともに、出口を見据え、医師主導の治験又は高度医療として臨床研究を実施することにより、必要なデータをより早く効率的に収集するなど、日本発の医薬品・医療機器等の迅速な開発を目指す。
- 厚生労働省では、世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出することを目指し、「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」により、早期・探索的臨床試験段階の支援を行うため、平成23年度予算に盛り込んだところであり、事業の円滑な実施が求められる。
- 我が国のGCPは国際的に調和されたICH-GCP（ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration

of Pharmaceuticals for Human Use) に基づいている。しかしながらその運用面においては欧米と比べて負担が多いとの指摘もある。厚生労働省ではこれまでも「治験のあり方に関する検討会報告書」(平成 19 年)等を踏まえ、治験契約の規定の見直しなどその改善を図ってきた。今後とも治験の実施状況を見つつ、必要な改善を検討していくことが必要である。

- 我が国の臨床研究／治験に患者が参加しやすくなるよう、治験に対する患者の理解普及、情報伝達が必要である。厚生労働省では、患者・国民に対する臨床研究・治験の普及啓発と、臨床研究・治験に関する情報伝達を改善するため、患者・国民への情報提供のためのポータルサイトとして臨床研究(試験)情報検索(Japan Primary Registries Network)を構築するなどの取組みを行ってきた。臨床研究・治験の透明性を確保し、被験者保護とその質が担保されるよう、引き続きこれらの取組みを進めていくことが重要である。
- また、臨床研究／治験ではインフォームドコンセントが必要である。適切なインフォームドコンセントが行われるよう、臨床研究／治験依頼者又は実施者は、必要な情報を医療関係者、被験者に届けることが必須である。

(4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等

1) 相談・審査の迅速化・質の向上

- よりよい製品をより早く承認するためには、相談・審査体制の充実強化が必要である。PMDA は平成 19 年に再生・細胞医療製品等の審査を担当する生物系審査第二部を新設し、体制の強化を行ってきたが、引き続き薬事戦略相談を含めて、相談体制、審査体制の充実強化を行っていくことが必要である。
- 再生・細胞医療製品には新たな技術が用いられたり、新たな指標が利用されたりすること等から、人員の拡充だけでなく、評価にあたる審査官の人材育成も重要である。FDA では最新技術を習得するための特別の研修はないが、審査官が研究も行い、関連学会へ積極的に参加するなどにより最新技術への対応を図っている。PMDA は、審査員の関連学会への参加や医療現場での経験等により最新の研究状況を把握したり、可能な範囲で積極的な産学官の人事交流により、ベンチャー企業を含む企業等の開発現場のノウハウを理解したりするなど、研修事業を充実していくべきである。
- 再生・細胞医療製品については、米国では生物製剤あるいは医療機器、EU では医薬品の一分類として規制されている。我が国では米国と同様の考え方により医薬品か医療機器に分類して規制している。しかしながら再生・細胞医療製品によっては医薬品、医療機器に分類することが容易でないものもある。米国ではそのため、コンビネーションプロダクト課(Office of Combination Products)を設け、開発初期の段階から開発者の求めに応じて医薬品、生物製剤、医療機器の分類、審査担当センターの指定を行い、その後の開発、相談、審査が効率的に行えるよう取組んでいる。なお、複数のセ

ンターにまたがる場合は、担当するセンターに他の関係するセンターが協力し、相談、審査にあたっている。我が国においても、今後の開発を支援するために、開発初期の段階から分類について相談を受け付ける相談窓口の設置を検討すべきである。

- また、相談・審査の迅速化、サービス向上のために、審査機関の競争原理を導入してほしいという意見も出され、PMDA は相談・審査の迅速化及び質の向上、サービス向上に更なる努力をしていく必要がある。

2) 評価指針・基準等の作成・明確化

- 再生・細胞医療製品は化学合成の医薬品や一般的な機械器具とは異なり、品質、安全性、有効性について既存の基準や評価を当てはめることが困難な場合があることが指摘されている。そのため例えば、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品といった原料となる細胞の違い、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、再生・細胞医療製品の特性も考慮した評価指標、指針・基準の明確化が必要である。
- 厚生労働省ではこれまでも、品質・安全性の関連では、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、次世代医療機器評価指標（重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生）などを作成してきたが、未だ不十分であるとの指摘がある。評価指針・基準等の作成により再生・細胞医療製品の品質・安全性等について考え方を明らかにすることが、その開発計画の策定にも資することから、ES、iPS 細胞由来製品など原料となる細胞や、歯根膜など対象分類に応じた、評価指針等の作成を迅速に進めていくことが必要である。なお、評価指針・基準等の運用にあたっては、その時点での学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースで柔軟に対応することが必要である。

3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 米国では対象患者数が 4 千人以下の医療機器について、人道的使用医療機器免除規定（HDE：Humanitarian use Device Exemption）がある。この規定では、まず申請に基づき人道的使用医療機器（HUD：Humanitarian Use Device）として指定を受け、必要なデータ収集がなされた後、HDE 承認審査においては、他の治療法や医療機器がないこと、不合理なあるいは重大なリスクが生じず、予想される便益（Probable Benefit）がリスクを上回ると判断される場合、有効性の要件（有効性を証明する科学的に確実な臨床試験（scientifically valid clinical investigations）結果）が免除される。なお、承認後は治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）のある施設で IRB の承認が必要などの制限がある。

- 我が国では HDE という制度はないが、米国において HDE で承認された同一の医療機器を追加の臨床試験無く審査を行った例があるなど、日本国内での臨床試験だけでなく、海外での臨床試験成績やその他の情報、市販後の安全対策などを総合して、リスクベネフィットの判断を行い、承認の可否を決定している。
- 再生・細胞医療製品では、対象患者数が極めて少ないものが多いと考えられることから、患者数が極めて少ない医薬品・医療機器について審査の考え方を以下のように整理した。

患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 薬事法において医薬品や医療機器は、その使用によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に承認される。その評価には、臨床試験成績は必須であるが、医薬品又は医療機器によっては対象となる患者数が少ないため、大規模な臨床試験が実施困難な場合がある。このような場合は、我が国において実施可能な臨床試験を行い、その結果や、海外臨床試験成績その他の情報、市販後の情報収集計画や安全対策、疾患の重篤性、既存療法との比較等を含めて、リスクベネフィットをケースバイケースで総合的に評価する。
- なお、臨床試験の患者数や実施方法などについては、対象疾患、対象患者など個々の製品により異なることから、個別に PMDA の治験相談などで意見交換し、確認することが必要である。
- 市販後の対策としては、例えば、製造販売後臨床試験、全症例の登録による製造販売後調査、有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について医療関係者や患者への情報提供などが考えられる。これらを必要に応じ承認条件として付すことで、市販後の情報収集、医療関係者、患者への情報提供、必要な対策を迅速にとると共に、保健衛生上の危害防止を図ることとする。

(5) 開発支援について

1) 希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・デバイス）の指定要件の柔軟な運用等

- 希少疾病用医薬品・医療機器については、指定を受けることにより、優先的な治験相談・審査の実施、申請手数料の減額、再審査期間の延長、試験研究費への助成金の交付、税制措置上の優遇措置を受けることが可能となり、その開発を促進している。
- 希少疾病用医薬品・医療機器の指定においては、①対象患者数が本邦において 5 万人未満であること、②難病等、重篤な疾病を対象とするとともに、ア) 代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、又は、イ) 既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されるなど、特に医療上の必要性の高いものであること、③対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であるとみとめられることの 3 点を指定要件としている。

- このうち「開発の可能性」に関して、医薬品では海外での臨床試験成績を含めて探索的試験結果をもとに判断することが一般的である。
- 再生・細胞医療製品については、第Ⅰ相から第Ⅲ相といった臨床開発のステージを明確に分けることが困難となる場合が考えられるため、画一的な取扱いはせず、指定にあたっての開発の可能性の取扱いについては柔軟な運用が必要である。
- さらには再生・細胞医療製品は希少疾病等を対象としたものが多いと考えられ、その開発を促進するために、希少疾病用医薬品・医療機器を開発するための試験研究費の助成金の充実などを進めていくべきである。

2) ベンチャー企業支援

- 米国ではベンチャーキャピタルなどがベンチャー企業の活動を広く支援しているが、我が国ではこれらの活動が活発ではない。
- 我が国では、産業革新機構が投資を中心とする活動を通じて、次世代産業・新興企業の育成と蓄積、既存企業の革新を通じた次世代産業の成長をめざした事業を行っている。再生・細胞医療製品関係ベンチャーへの投資インセンティブを促すような基盤整備等が必要である。
- 多くの創薬ベンチャーについては、単に資金だけの問題ではなく、事業化プロセスのグランドデザイン、治験プロトコル設計、資金調達時の事業計画、知的所有権の範囲とその帰属についての検討が十分になされていないなどの課題があるとの見解が産業革新機構から示された。一方、それらの指導を含めて対応することが産業革新機構に求められるものであり、対応が不十分ではないかとの意見も出された。
- また、将来的に事業として育ち、グローバルに展開していくようなものへの投資を行うことも求められる。
- 特に、再生・細胞医療製品の分野では開発初期段階は研究者やベンチャー企業に関わる人が多いことから、経済面等からベンチャー企業等が PMDA の相談を受けやすい制度を検討すべきである。（2.（1）参照）

(6) その他必要な事項

1) 海外規制当局との連携

- 本検討会では米国 FDA、独国 PEI、仏国 AFSSAPS (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) から専門家を招聘し、海外での取組み等を聴取した。再生・細胞医療製品については FDA、EMA など海外規制当局も必要な基準等の整備を進めているところであり、我が国を含めた関係国との情報交換等が進められている。今後、海外規制当局とも協調しつつ必要な基準等の作成を進めていくべきである。
- 我が国は FDA、EC/EMA などと医薬品等の守秘情報に関する協力を結んでおり、これまでも医薬品、医療機器の審査、安全性情報の交換を行って

いる。再生・細胞医療製品についてもこの協力の下で審査、安全性情報の迅速な交換を進めていくべきである。

2) 関係学会との連携

- 再生・細胞医療製品については開発初期の段階では主に研究者により開発が進められる。これらの製品開発を進め、また、PMDAによる相談・審査が円滑に進められるためには、開発状況、懸念点の把握や共有が重要であり、そのための関係学会と規制当局との意見交換の場を設けることが有用である。
例えば、PMDAは日本再生医療学会と関心事項について継続的に意見交換を行うことで合意し、すでに意見交換を開始しており、このような取組みを積極的に行っていくことが重要である。
- 再生・細胞医療製品の多くは対象患者が少なく、また、治療に関わる専門家も限られる。薬事戦略相談、治験相談（申請前相談含む）、承認申請後の専門協議において、必要とされる専門家を確保していくため、専門家の把握とPMDAのプール委員の人材の育成を学会と連携して進めるべきである。

3) その他

- 質の高い再生・細胞医療製品の実用化のためには、企業、医療機関、学会、行政等の関係者すべてが、科学技術の進展等に対応できるよう、努力を重ねること必要であるとともに、我が国の技術が国際的にも広く発信できるよう、イノベーションを促進する支援体制の整備が求められる。
- 承認取得がゴールではなく保険収載までが製品開発のパッケージであることを認識すべきである。

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」委員名簿

座長	永井良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科 教授
	阿曾沼元博	国際医療福祉大学国際医療福祉総合研究所 教授
	伊藤たてお	日本難病・疾病団体協議会代表
	稲垣明弘	日本歯科医師会 常務理事
	小澤洋介	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役社長
	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
	神山美智子	弁護士
	木村壮介	独立行政法人 国立国際医療研究センター 病院長
	澤芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授
	鈴木和博	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部長
	高杉敬久	日本医師会 常任理事
	土屋文人	社団法人 日本薬剤師会 副会長
	花井十伍	ネットワーク医療と人権 理事
	早川堯夫	近畿大学薬学総合研究所長
	前川平	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授
	武藤誠太郎	アステラス製薬株式会社 執行役員 研究本部副本部長
	毛利善一	日本ケミカルリサーチ株式会社 取締役執行役員 開発本部長
	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野・准教授, 細胞治療センター長
	大和雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授

別添2

医政発0330第2号
平成22年3月30日

各都道府県知事
各政令市長
各特別区長

殿

厚生労働省医政局長

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が留意すべき要件を別添のとおり定めたので、貴管下関係者へ周知方御配慮願いたい。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定による技術的な助言であることを申し添える。

医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

再生・細胞医療（ヒトの細胞・組織を採取し、加工した上で、移植又は投与を行う医療をいう。以下同じ。）は、臓器機能の再生等を通じて、国民の健康の維持並びに疾病の予防、診断及び治療に重要な役割を果たすことが期待されている。

今般、先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関（医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5に定める「病院」又は「診療所」をいう。）における自家細胞・組織（患者本人の細胞・組織をいう。）を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、関係者が尊重すべき要件を定めることとする。

0. 初めに

- ① 実施する再生・細胞医療技術の内容に応じて、有すべき施設、設備等は異なることから、各技術に共通的な事項として、医療機関が確保すべき最低限の要件について定める。
- ② 医師法（昭和23年法律第201号）、歯科医師法（昭和23年法律第202号）、医療法等の法令やガイドライン等医療一般に適用される事項を遵守することは当然のことであることから、再生・細胞医療に固有に求められる事項を中心に定める。特に、再生・細胞医療を研究として実施する場合には、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成18年厚生労働省告示第425号）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）等に基づき実施する必要がある。
- ③ 現段階での再生・細胞医療の実態等を踏まえ、主として、薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく承認取得や保険適用をした上で幅広く実施される以前の段階において必要とされる要件を定める。
- ④ 再生・細胞医療における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本要件を一律に適用したり、本要件の内容が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の再生・細胞医療の実施や評価に際しては、本要件の目的を踏まえ、科学的原則やその時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に留意しつつ、ケース・

バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

- ⑤ 本要件は、科学技術の進歩、関連制度の見直し状況等を勘案して、必要に応じ見直しを行うこととする。

第1章 基本的な考え方

- ① 再生・細胞医療の一般化や普及を図ることが目的であり、そのためには、再生・細胞医療は先端的な医療ではあるが、いかに有効性及び安全性の高い形で提供されるかという患者の視点から考えることが重要である。
- ② 複数の医療機関において共同で実施する場合においても、加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る各過程が一貫して複数の医療機関により実質的に管理されていることが必要である。共同での医療の実施は、複数の医療機関の関係者が1つのチームとなり、当該関係者がすべての患者の症例を把握しているなど十分な連携体制（顔の見える関係）の中で実施されることが必要である。
 - * 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。（「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知））
- ③ インフォームド・コンセントについても、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までに至る一貫したものが必要であるとともに、医療機関は患者がインフォームド・コンセント時の説明を理解できるよう支援するよう努めることが重要である。
- ④ 一般に医療については、臨床研究の段階から企業が加わり利用が拡大していく段階まで、対象患者が拡大するにつれて、上

乗せの要件が求められる。

第2章 総則

再生・細胞医療を1つの医療機関で一貫して実施する場合には以下の要件によるものとする。

1. 再生・細胞医療提供の体制等の在り方

- ① 医療機関の細胞加工施設（以下、「CPC」という。）において加工された細胞・組織等は、薬事法に基づき有効性及び安全性が評価されたものではないことから、医療機関は、ヒト幹細胞由来であるか否かにかかわらず、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」において求められている体制を有するなど、医療機関として管理・責任体制を明確にするとともに、同指針において求められている安全対策等を講じた上で再生・細胞医療を実施することが求められる。
- ② 再生・細胞医療の実施については、医療機関としての管理・責任体制を明らかにするために、倫理審査委員会の承認を求めることが必要である。
 - * 倫理審査委員会に求められる役割：製造・品質管理等に関する手順書や搬送方法の承認、それらが適切に守られているかの確認、依頼医療機関において実施された患者についての有効性及び安全性に関する情報の集約、当該技術を継続する妥当性の検証、問題事例への対応の検討 等
- ③ 再生・細胞医療は、医療機関内の複数の医療関係者の連携のもと実施されるものであることから、医療関係者が連携し、患者の診療情報を共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを実施することが必要である。例えば、主治医を中心としてカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行う必要がある。

2. 再生・細胞医療の実施の判断及び細胞・組織の採取

- ① 患者に再生・細胞医療を実施するか否かの判断に当たっては、病状、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討する必要がある。

- ② 採取段階における安全対策等については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保について」（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の規定するところによるものとする。

3. 加工・品質管理体制

- ① 細胞・組織の加工を行う医療機関は、病院や特定機能病院に限定すべきではなく、有効性、安全性及び品質確保のために下記の要件を満たしている医療機関であればよい。
- ② 細胞・組織の加工は、必ずしも医師又は歯科医師が行う必要はないが、医療の一環として、当該医療機関の医師又は歯科医師の実質的な監督の下で実施することが必要である。
- ③ CPCの施設の要件
- 加工した細胞・組織の品質の確保のために、細胞加工室、品質検査室、細胞管理室を有するなど必要な構造設備を備える必要があるとともに、脱衣室と着衣室を別に設けるなど、交差汚染を防止するために必要な対策を講じておく必要がある。
 - 電気冷蔵庫、電気冷凍庫、培養器、顕微鏡、安全キャビネット、モニタリング用機器など、細胞・組織の加工及び保存に必要な設備を有する必要がある。
 - 製品管理、品質管理、バリデーション等について、製造管理の手順に関する文書、品質管理の手順に関する文書、衛生管理の手順に関する文書、教育訓練の手順に関する文書等を定めるとともに、これらに基づき適切に製造管理及び品質管理を行う必要がある。
- ④ CPCの人員の要件
- 製造管理責任者、品質管理責任者、細胞培養責任者及び細胞検査責任者の配置が必要である。
 - 少なくとも製造管理責任者と品質管理責任者は分けることが必

要である。

- 細胞・組織の加工を監督する医師又は歯科医師、品質管理、製造管理等の責任者及び実施者には十分な知識・経験が必要である。

- ⑤ 加工・品質管理の在り方については、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）」（平成20年7月9日付け薬食発第0709002号厚生労働省医薬食品局長通知）、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」及び「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」に規定するところによるものとする。

4. 移植又は投与

- 移植又は投与の段階においては、十分な安全対策等を行う必要がある。

5. 情報管理及び記録の保存

- 再生・細胞医療に関する記録を良好な状態の下で、少なくとも10年間保存しなければならない。

6. 有効性、安全性など治療効果の評価

- ① 評価療養（健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に規定する「評価療養」をいう。以下同じ。）の対象でない再生・細胞医療や薬事法に基づく承認取得や保険適用がされていない再生・細胞医療は、まずは研究として実施することが必要である。

実施後は、実施した再生・細胞医療に関する成績について、医療機関は査読のある学術雑誌へ寄稿し評価を受けるなど、第三者の評価を受けた上でホームページで公表することが必要である。

なお、情報公開を行う上では、効果が認められた症例の紹介だけではなく、他の治療を受けた集団と再生・細胞医療を受けた集団の生存期間の延長効果を比較した情報を公開するなど、客観的な有効性及び安全性に関する情報を公開することが必要である。

- ② 治療を目的とする再生・細胞医療であって、研究段階で一定の評価を得たものについては、先進医療(「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養」(平成18年厚生労働省告示第495号)第1条第1号に規定する「先進医療」をいい、高度医療評価制度を含む。以下同じ。)や治験といった評価療養の枠組みの中で、行政の一定の関与の下、有効性及び安全性について更なる評価をすることが必要である。
- ③ 先進医療として実施し、一定の評価が得られた再生・細胞医療については、速やかに治験や薬事承認、保険適用につなげていくことが必要である。
- ④ さらに、保険の対象とならない予防や美容を目的とする再生・細胞医療は、先進医療の対象とならないため、実施医療機関において、より一層有効性及び安全性の確保に万全を期すとともに、特に有効性及び安全性の評価についてインフォームド・コンセントを徹底した上で実施することが必要である。

第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件

再生・細胞医療の実施初期には、1つの医療機関において、患者への移植等や細胞の培養・加工が一貫して行われるが、一定の有効性及び安全性の評価が行われた後には、複数の医療機関において共同で同じ再生・細胞医療を実施することが考えられる。複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合には、第2章の要件に加えて、以下の要件を満たすことが必要である。

1. 再生・細胞医療提供の体制等

- ① 第2章1②に規定する倫理審査委員会は、各々の医療機関が固有のものを設置し、有効性や安全性、品質に関する情報を共有するためにも、互いの医療機関で開催される際には、少なくとも互いの倫理審査委員会で行われた議論の内容がわかるような書面を提示し、相手の医療機関における実施体制等について理解することが必要である。その上で、相手側の倫理審査委員会の要請がある場合には、医療機関の関係者が出席し、各医療

機関における実施体制等について説明を行うことが必要である。

- ② 第2章1③に規定する医療関係者の連携については、複数の医療機関において共同で一体となって再生・細胞医療を実施する場合には、特に重要であり、患者の診療情報を両医療機関の関係者が共有した上で、患者の治療や治療後のモニタリングを共同で実施し、各々の医療機関で記録を保存することが必要である。例えば、主治医を中心として両医療機関の医師又は歯科医師の参加によるカンファレンスを実施した上で治療方針や重大な事態が生じた場合の対応の決定等を行うことが必要である。
- ③ 両医療機関の関係者は、長期間にわたって、共同で有効性や安全性に関して患者をフォローすることが必要である。
- ④ 両医療機関の医師又は歯科医師は、実施する再生・細胞医療に関する知識・技能（細胞・組織の加工に関する事項を含む。）を有することが必要である。
- ⑤ 第2章3③に規定する製造管理、品質管理、バリデーション等に関することについても、あらかじめ両医療機関で共有することが必要である。
- ⑥ 医療機関が加工を実施した細胞・組織を他の医療機関に提供する場合には、一定の有効性及び安全性が確認されたものが提供されるべきである。したがって、加工を実施する医療機関についても、少なくとも十分な有効性及び安全性が確立されていない段階（臨床研究や評価療養）においては、細胞・組織の加工のみに特化することなく、自ら実際にこれを用いた医療を実施し、十分な評価を行っていることが求められる。
- ⑦ 第2章6①に規定する実施した再生・細胞医療に関する成績の評価やホームページでの公表については、複数医療機関で連携して実施する必要がある。

2. 搬送

- ① 搬送には、採取した細胞・組織の搬送と加工したものの搬送

があるが、いずれも温度、気圧、無菌性のバリデーション、搬送時間の管理などが重要である。

- ② 両医療機関においては、これらの条件を含め、品質が確保されるよう適切に検証し、搬送体制についても明確に定めておくことが必要である。
- ③ 専用の搬送容器の開発や搬送の担当者の教育が前提となる。

3. 厚生労働省医薬食品局長通知

「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について」

平成 23 年 6 月 30 日付け薬食発 0630 第 2 号

薬食発 0630 第 2 号
平成 23 年 6 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について

日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）において、開発初期からの薬事戦略相談を創設し、平成 23 年 7 月 1 日より実施する予定である。

一方、ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工（薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変等をいう。）した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）に係る治験については、「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 11 年 7 月 30 日付け医薬発第 906 号厚生省医薬安全局長通知（平成 22 年 11 月 1 日最終改正）。以下「906 号通知」という。）により、治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣に当該治験薬又は治験機器の安全性及び品質の確認を求めることとしてきたところである。

今般、906 号通知に基づく確認制度については、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の報告書（「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」（平成 23 年 4 月 28 日付け医政発 0428 第 7 号・薬食発 0428 第 1 号厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知）の別添 1。以下「検討会報告書」という。）において、薬事戦略相談に代替することが適当とされたことを踏まえ、細胞・組織加工医薬品等について下記のとおり取り扱うこととしたので、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願いたい。

なお、平成 23 年 8 月 31 日をもって 906 号通知は、廃止する。

また、本通知の写しを別記関連団体等の長宛て送付することを念のため申し添える。

記

1. 薬事戦略相談について

薬事戦略相談は、日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向けて、医薬品・医療機器候補選定の最終段階から臨床開発初期に至るまでに必要な非臨床・臨床試験等に関する相談に応じるものであり、従来、治験計画の届出の直前に行われてきた 906 号通知に基づく確認に伴う、細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性に係る事項についても、開発のより初期の段階から、薬事戦略相談において対応するものであること。

なお、薬事戦略相談の実施方法の詳細については、平成 23 年 6 月 30 日付け薬機発第 0630007 号「医薬品・医療機器薬事戦略相談事業の実施について」を参照されたいこと。

2. 906 号通知に基づく確認制度の取扱いについて

薬事戦略相談の創設に伴い、平成 23 年 8 月 31 日をもって 906 号通知に基づく確認制度を廃止すること。

ただし、細胞・組織加工医薬品等の開発に当たっては、検討会報告書において、薬事戦略相談を活用して、治験開始までに必要とされるデータ等について事前に確認しておくよう周知を図り、併せて治験計画の届出の際にデータ等が不足している場合は治験実施が認められないことがあることについて周知すべきとされているところであり、906 号通知廃止後も、治験が速やかに実施されるよう、治験計画の届出を行う前には品質及び安全性の確認がなされているよう、薬事戦略相談を活用されたいこと（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号。以下「ヒト幹細胞指針」という。）第 2 章の第 1 の 5 の（3）に規定する、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を聴いて研究機関の長により実施等が許可された臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験を実施する場合は、この限りではない。）。

なお、薬事戦略相談が開始される平成 23 年 7 月 1 日から平成 23 年 8 月 31 日までの間は、906 号通知に基づく確認制度又は薬事戦略相談のいずれを活用しても差し支えないこと。

3. 経過措置等について

- (1) 平成 23 年 8 月 31 日までに 906 号通知に基づく確認の申請が行われている品目の取扱いについて

当該品目の取扱いについては、なお従前の例によること。ただし、平成23年7月1日以降に906号通知に基づく確認の申請を取り下げ、あらためて、薬事戦略相談に申し込むことを妨げるものではないこと。

(2) 平成23年8月31日までに906号通知に基づき確認された品目の取扱いについて

当該品目に係る治験計画の届出を行うときは、なお従前の例により、当該治験計画届書の備考欄に、当該治験薬又は治験機器が細胞・組織加工医薬品等である旨及び確認を受けた年月日を記載すること。

(3) ヒト幹細胞指針に基づく臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験を実施する場合の取扱いについて

ヒト幹細胞指針第2章の第1の5の(3)に規定する、倫理審査委員会及び厚生労働大臣の意見を聴いて研究機関の長により実施等が許可された臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験を実施する場合は、治験計画届書の備考欄に、研究機関の長により当該臨床研究の実施等が許可された年月日を記載すること。

(4) その他

今後の対応につき不明な点がある場合は、医薬食品局審査管理課又は同局医療機器審査管理室に相談すること。

(別記)

日本製薬団体連合会会長

日本製薬工業協会会長

東京医薬品工業協会会長

大阪医薬品協会会長

米国研究製薬工業協会在日技術委員会委員長

欧州製薬団体連合会在日執行委員会委員長

日本医薬品原薬工業会会長

日本医薬品添加剤協会会長

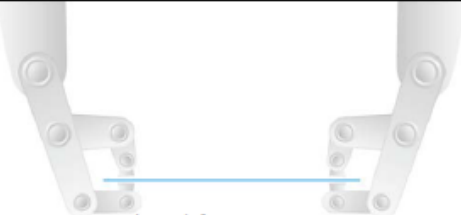
日本医療機器産業連合会会長

米国医療機器・IVD工業会会長

欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長

4. 紀ノ岡委員の講演資料

「組織ファクトリーの産業化への課題」





組織ファクトリーの産業化への課題

大阪大学 大学院工学研究科
生命先端工学専攻

紀ノ岡 正博

再生医療製品の製造設備
組織ファクトリーの取り組み

産業規模の広がり: 体細胞から幹細胞 (iPS細胞を含む) への展開

世界市場の評価
M. J. Lysaght : 再生医療製品 (関連含む), 15億ドル (2007)
再生医療製品で処置を受けた患者の総数は累計で120万人

Devyn Smith : 幹細胞製品 2010年 5億ドル 推定市場規模
iPS細胞を用いた糖尿病細胞治療: 11億ドル

Devyn Smith : Commercialization challenges associated with induced pluripotent stem cell-based products
Regen Med. 2010 Jul;5(4):593-603.


Number of Type I diabetics in USA	Market penetration (%)	US\$ per patient	Revenue (US\$)
1,400,000	7.0	10,000	1,040,000,000
	1.5	50,000	1,125,000,000

US\$10,000 per patient is near the lower end price for biologics today; while \$50,000 is near the high end of biologic pricing. The pricing is dependent on multiple parameters including durability of treatment, repeat treatments required, ease of implanting/injecting and so on. The market penetration percentages are used to demonstrate the percent of the market required to generate \$1 billion in revenue to show that very little market penetration is required to generate significant revenue. Data taken from [119].

メリポア社: 幹細胞由来製品 1-2億ドル (2008)
McBride R: Stem Cell firms shift from treatments to tools. *The Boston Globe*, 5 June (2008).

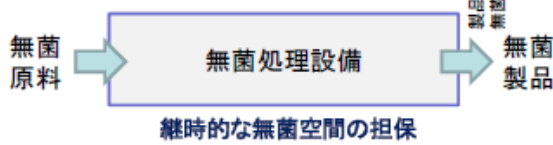
BioInformant 社: 幹細胞ビジネス全般, 9億ドル (2008), 10%成長, 2013年14億ドル
Free Press Release. The market size of stem cell research products is expanding through double digit growth www.free-press-release.com/news/200902/1235794980.html

ライフテクノロジー社: 初代細胞および幹細胞製品, 約30億ドル (2008年, 15%成長)
Barthelemy N: Investor presentation. Presented at: *Life Technologies Investor Day Cell Systems, Carlsbad, CA, USA, 2 June 2010.*



再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

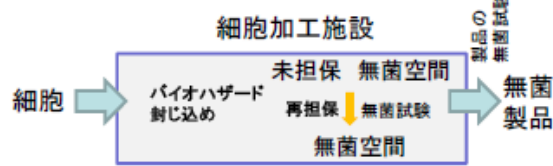
最終滅菌法が適用できない医薬品製造設備



無菌処理プロセスの担保による無菌製品の保証

技術面 検出の迅速性の問題
社会面 安定供給

無菌性が担保できない物資を用いた製造



問題点

無菌保証のない物資(採取細胞)の持ち込み
内在性汚染物質への対応

無菌処理区域の再担保

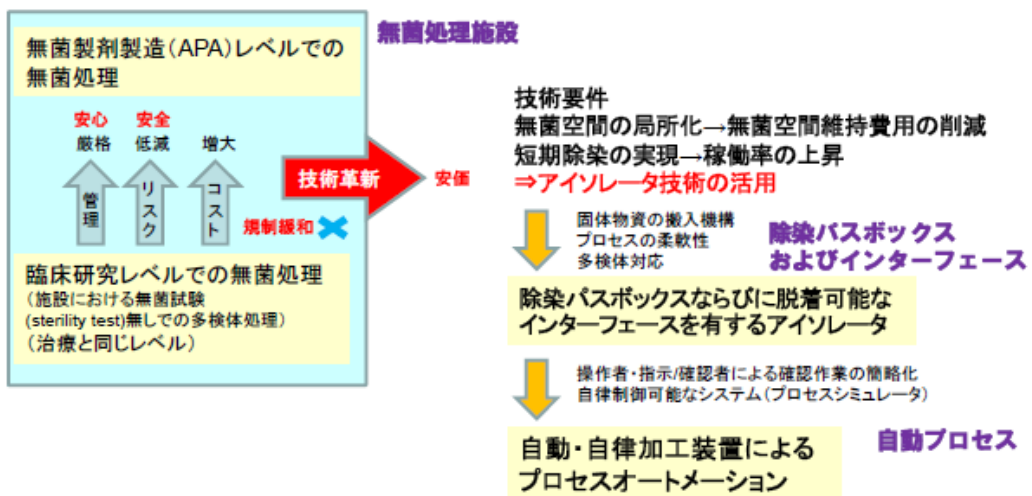
継続的な無菌空間の担保は不可能。
また、クロスコンタミネーションを防止する必要あり。



細胞・組織製品製造に関わる産業化研究と標準化

再生医療用途の製造施設(無菌処理)とは

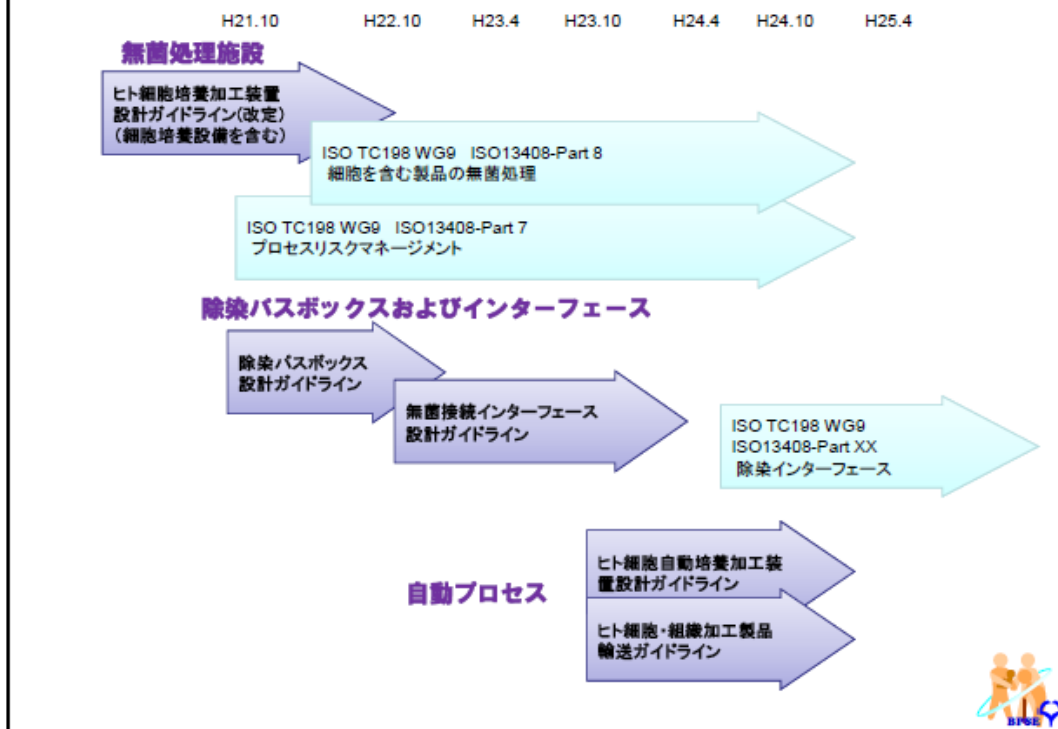
要件: 非滅菌物資(固体)を用いた無菌操作(搬入・加工・搬出)でかつ最終滅菌製品不可



安心・安全・安価を実現する革新型製造プロセス



細胞・組織製品製造に関わるガイドライン策定



ISO TC198WG9の現状 ISO 13408 Aseptic Processing of Healthcare Products

Part 1: 一般要件—改訂版(2008制定)

Systematic review投票済み. 次回, parts 7 and 8と合わせて議論.

Part 2: ろ過滅菌操作(2003制定)

日本が主導で修正を提案予定

Part 3: 凍結乾燥による無菌製品の製造(2005制定)

Part 4: CIP、装置の定置洗浄(2005制定)

Part 5: SIP、装置の定置滅菌(2006制定)

Part 6: アイソレーター・システム(2006制定)

修正案をDIS 投票に向けての議論

Part 7: Alternative processes for atypical medical devices and combination products

DISとしての議論ほぼ終了ISO/FDIS 投票に向けての最終議論を行っている.

最終滅菌のできない従来型では未対応の医療機器製造に対して、無菌プロセスの構築を目指したプロセスシミュレーションに関する代替手法のためのガイダンス

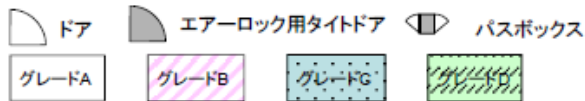
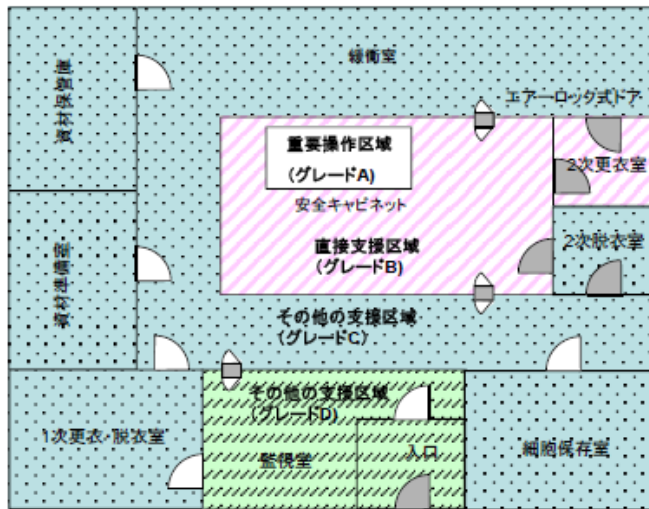
Part 8: Cell-based health care products

WDとして議論を行っている. 次回, DISとして, 投票準備.

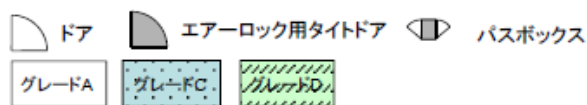
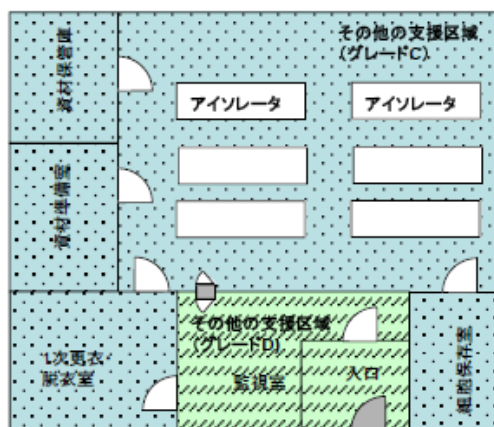
再生医療用途を含む細胞を用いた無菌製造に対する設備設計指針



細胞加工施設(安全キャビネットを利用した施設)

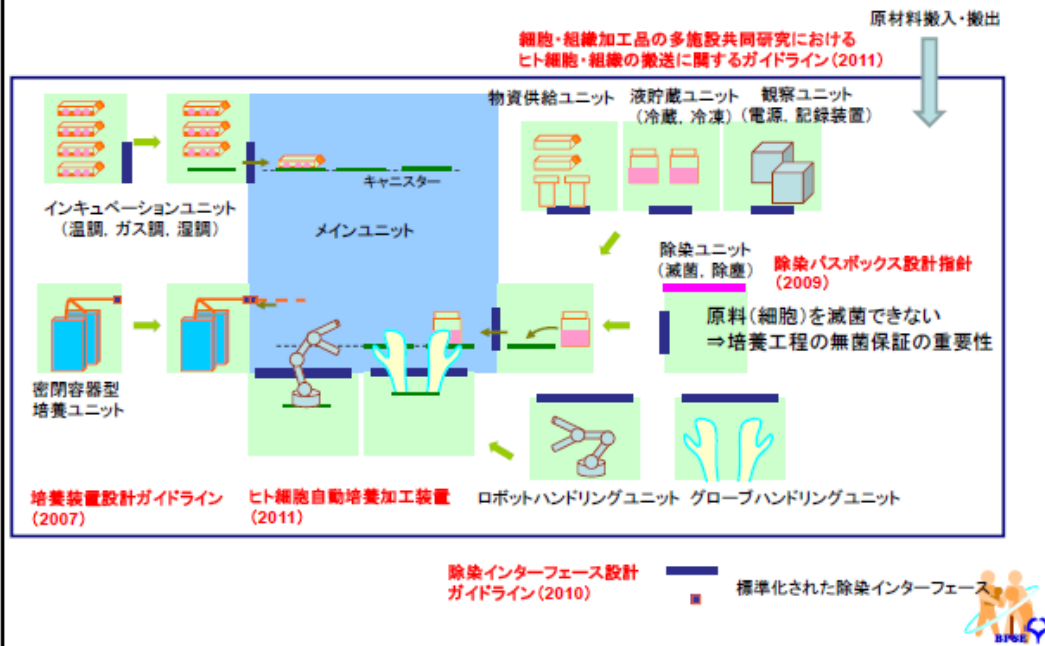


細胞加工施設(アイソレータ技術の利用)



アイソレータ技術の利用

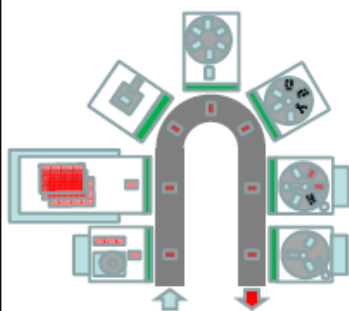
モジュール統合化技術と連結インターフェースの標準化による工程の柔軟性



自動化への対応 ライン組立ての基本コンセプト

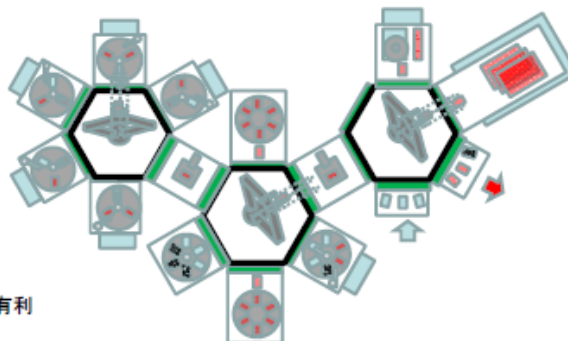
目標
無菌空間の局所化
小ロット生産
多検体
多種製造への柔軟性
自動化

ベルトコンベア型



自動車のように工程が決定しているときは有利
ライン全体をクリーン化する必要がある

クラスタ型



動線は複雑だが最短で移動、工程を戻すことも容易
クリーン化するスペースを最小限にすることが出来る
装置の着脱、機能の共有が容易

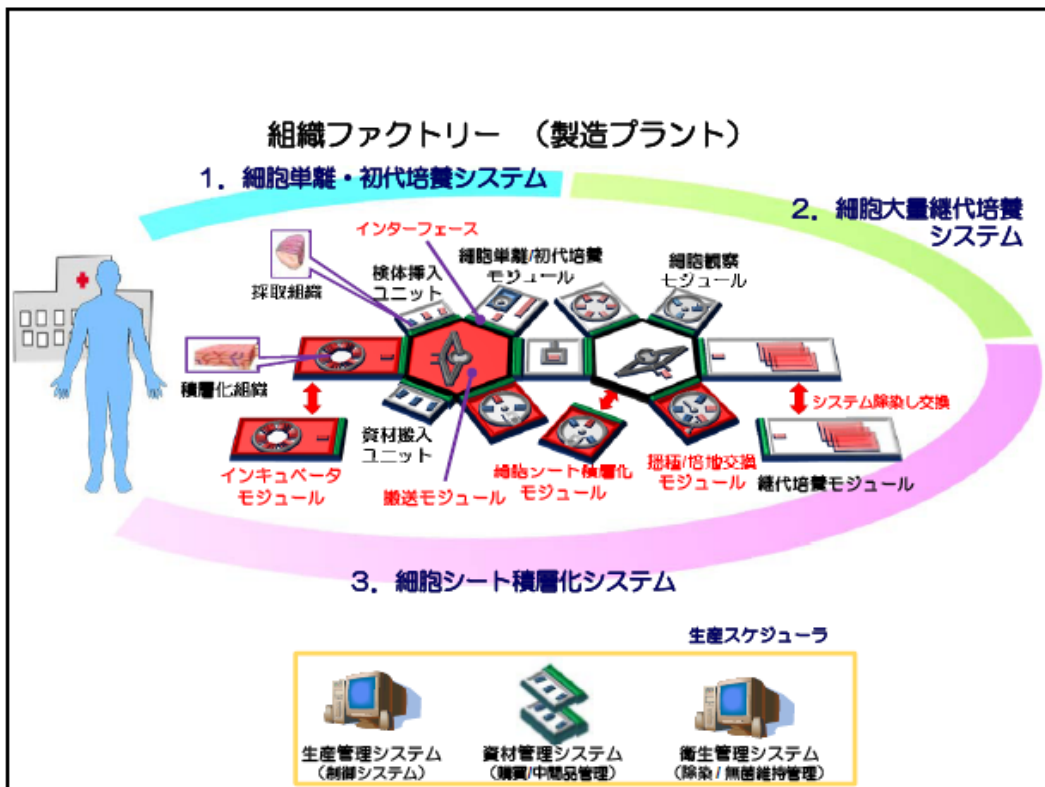
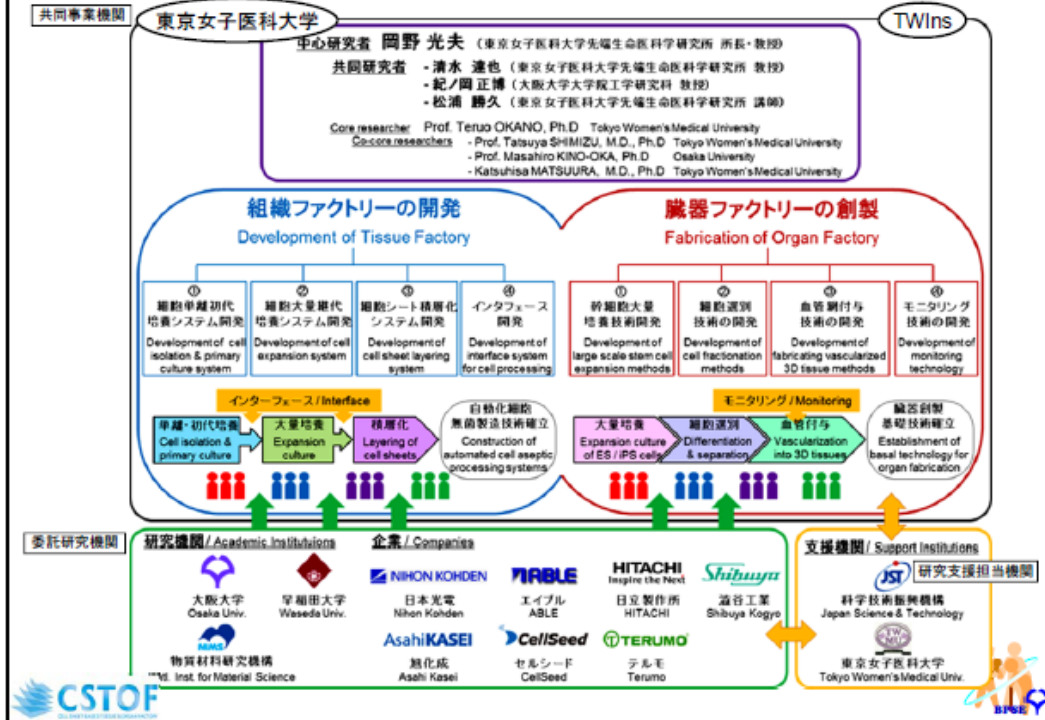
インライン型



装置の着脱、機能の共有が難しい
工程を戻すことが難しい

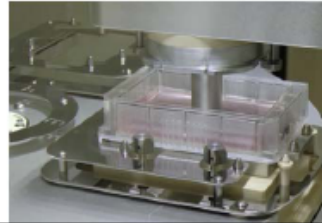
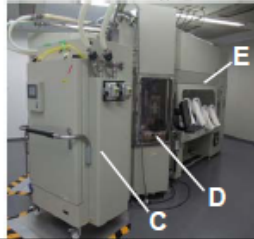
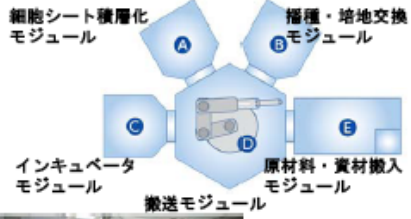


再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション —臓器ファクトリーの創生—



細胞シート積層化システム(H23.5)

細胞シート積層化システム全体



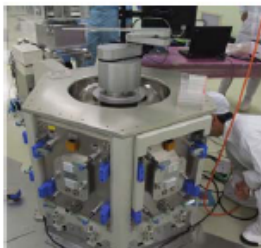
細胞シート積層化モジュール内

組織ファクトリー



(製造装置設計・製作)

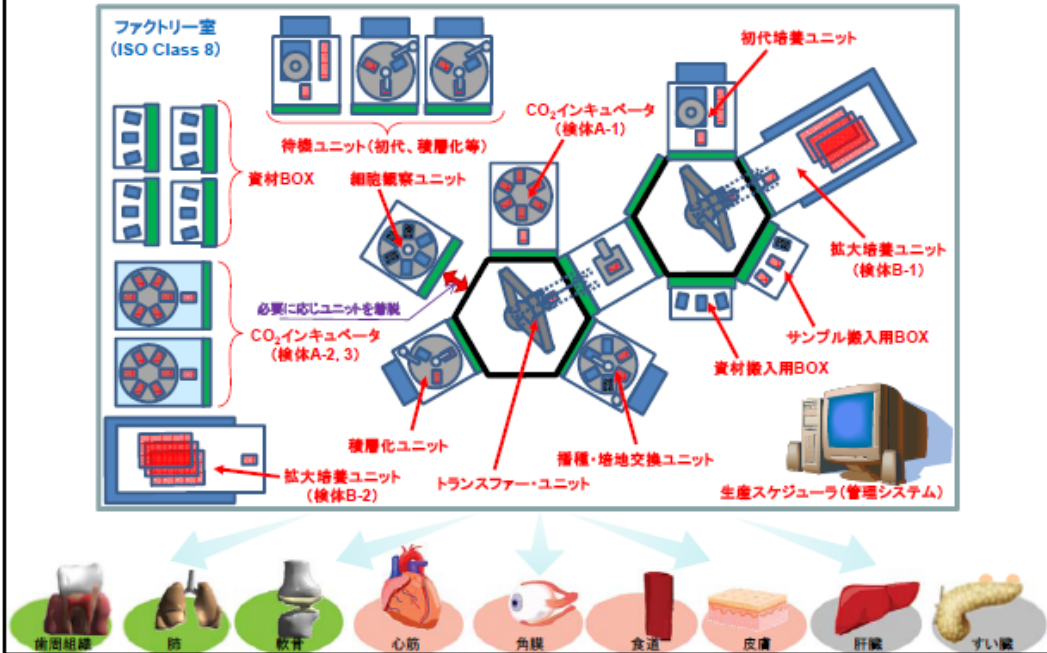
(アイソレータ設計・製作)



自動製造システム ~ 開発コンセプト ~



・1台の総合システムで、複数の疾患 / 多症例数に対応できる、モジュール方式を採用



国際的優位性, 今後の方針



この報告書は、平成23年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成23年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
再生医療分野(細胞シート)
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関1-3-1
経済産業省商務情報政策局ヘルスケア産業課
医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-0315
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp