

2022年11月21日

日本学術会議 公開シンポジウム

新興医療評価技術の適格性認定システムの構築とその課題

再生医療等製品における開発ツール整備の必要性

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）

代表理事会長 畠 賢一郎

再生医療イノベーションフォーラム FIRM

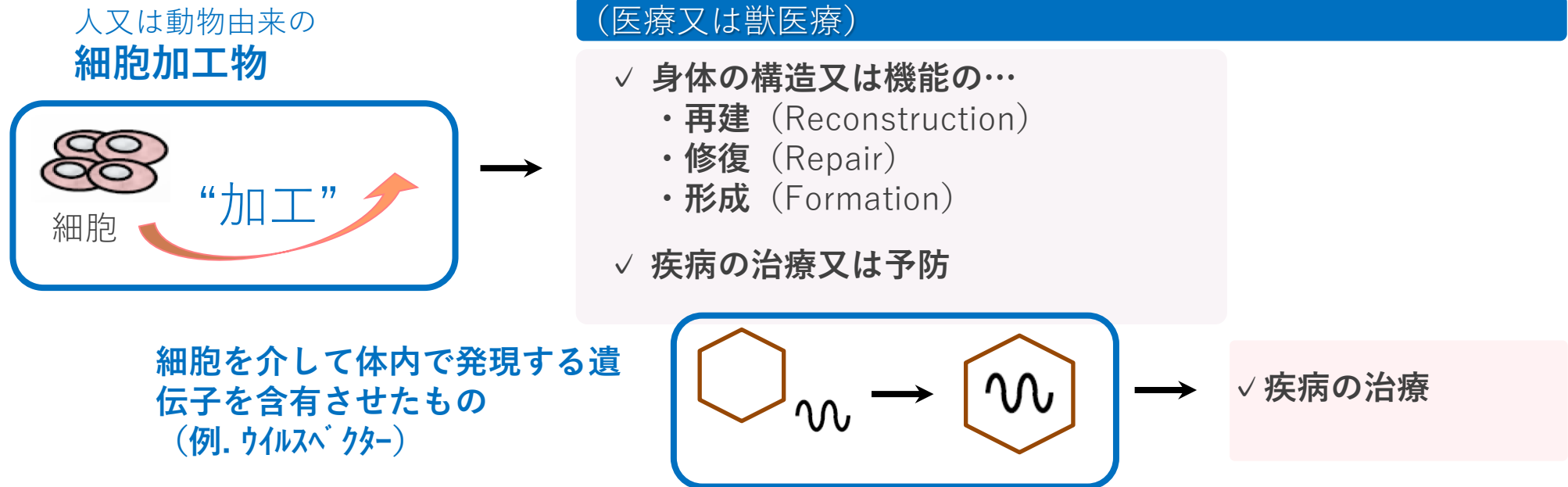
- 2011年6月17日に設立した一般社団法人（設立時会員14社）
- 日本の再生医療に関係する企業団体
- 日本の再生医療領域の産業化促進のために活動
- 2022年10月末現在、企業・法人201社、個人13名



「再生医療等製品」の定義（医薬品医療機器等法より）

〔薬機法〕 第2条 第9項 次に掲げる物であって、**政令**で定めるものをいう。

- 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
 - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 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



再生医療等製品の医療への貢献（１：遺伝子治療）

The New York Times

In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia
少女の最後の希望、免疫細胞の変化が白血病に勝つ

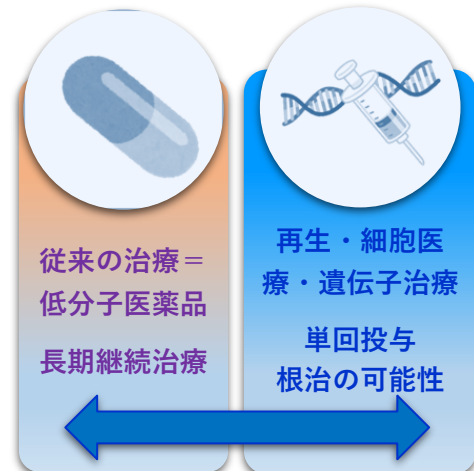


ノバルティス ファーマ株式会社提供



Source : Emily Whitehead Foundation

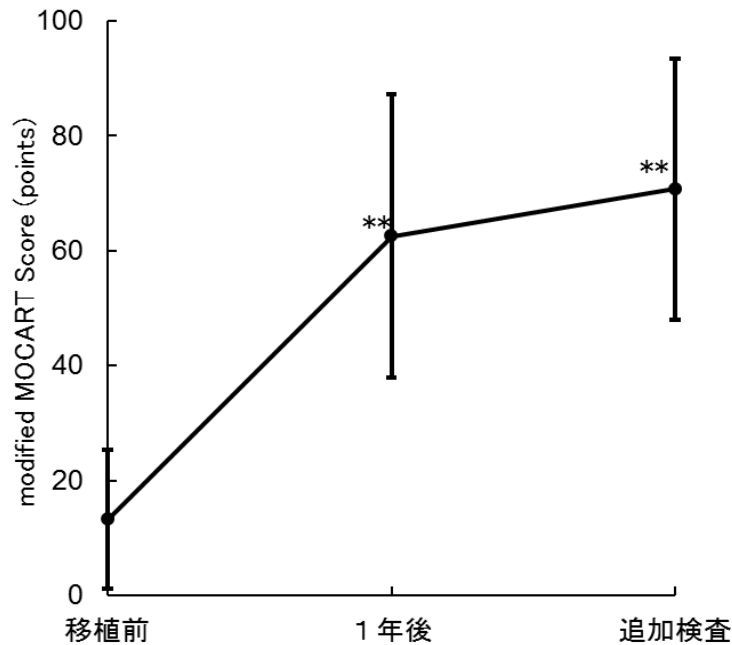
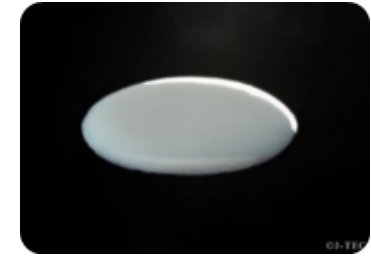
[New Cancer Cure: World's First Child Treated with Immunotherapy Is Cancer-free 10 Years Later - YouTube](#)



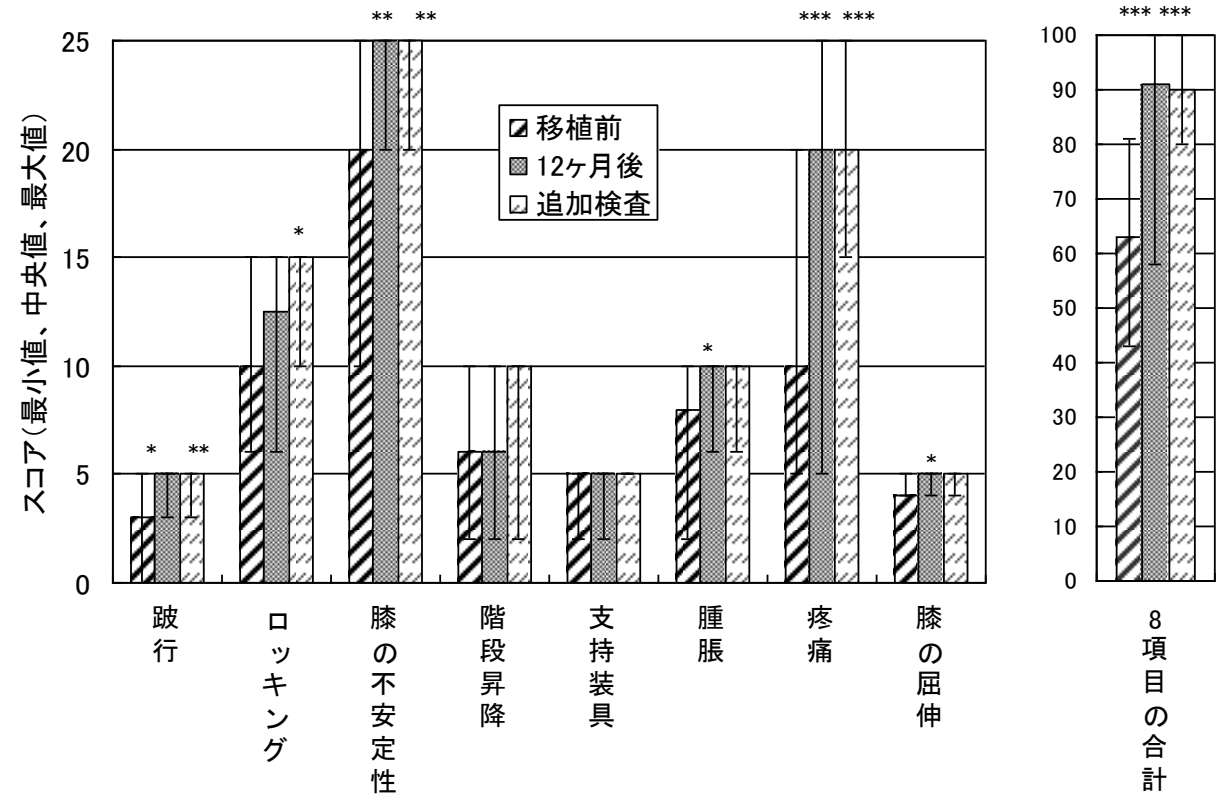
再生医療等製品の医療への貢献（2：再生医療）

自家培養軟骨ACC-01の長期臨床成績

自家培養軟骨は移植後5年以降においても、移植後1年の成績を維持していた。



改変MOCART スコアの推移
(**は移植前値に対する有意差)



Lysholm スコアの推移

(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001 vs 移植前値, Wilcoxon検定)

再生医療等製品の特徴

- 既存の**治療概念を大きく変える**可能性がある。
- 効果が**長期にわたり持続する**可能性がある。
- 製品に**多様性**があり、各々製造工程・品質管理が異なる上、対象患者数が限られる場合が多い。
- 製品自体の**シェルフライフ（使用・有効期限）が極端に短く**、出荷から投与されるまでの時間的制約がある。
- 携わる**医療従事者の能力に大きく影響を受ける**ことや、高度な医療設備を有する医療機関に使用が限定される場合がある。
- 製造における**サプライチェーンが複雑**であり、そこには数多くの知財が含まれることが多い。

従来の医薬品におけるビジネスモデルとは異なる点が多い。

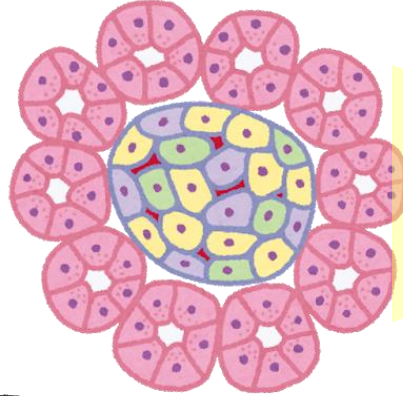


乗り越えるべき課題は多いものの、欧米メガファーマとの競争力を発揮できるイノベーションになりうる。

多様性その2 移植医療型 VS 薬剤投与型

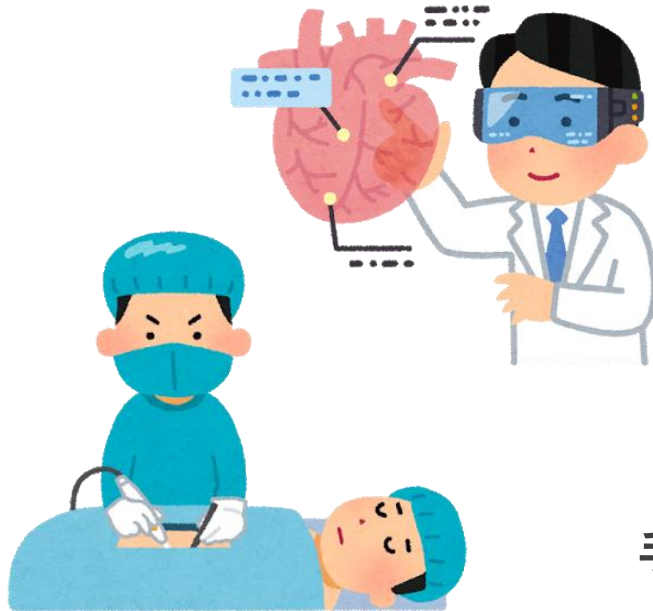
移植医療型

移植製品が組織に



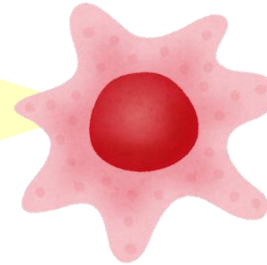
長期的効果

3次元組織



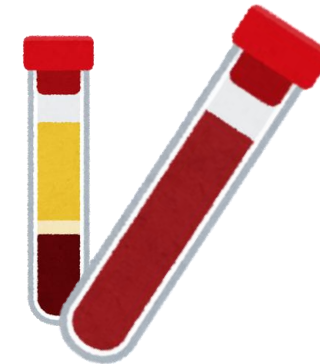
手術による移植

生理活性物質に期待



一過性の効果

細胞懸濁液



点滴・注射投与

薬剤投与型



再生医療等製品を考察する際の分類

細胞利用型再生医療等製品

移植医療型		薬剤投与型	
自家細胞	同種細胞	自家細胞	同種細胞
<p>2007/10/29 ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品 ヒト（自己）表皮由来細胞シート 指定再生医療等製品 ジェイス 自家培養表皮</p> <p>2012/7/27 ヒト細胞加工製品 01 ヒト体細胞加工製品 ヒト（自己）軟骨由来組織 再生医療等製品 ジャック 自家培養軟骨</p> <p>2015/9/18 ヒト細胞加工製品 2 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート 再生医療等製品 ハートシート HeartSheet</p> <p>2020/3/19 ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート 指定再生医療等製品 ネピック 自家培養角膜上皮</p> <p>2021/6/11 ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート 指定再生医療等製品 オキュラル 自家培養口腔粘膜上皮</p> <p>2022/1/20 ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト半膜基質使用ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート 指定再生医療等製品 サクラシー 自家培養口腔粘膜上皮</p>		<p>2018/12/28 ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞 再生医療等製品 ステミラック注 STEMIRAC[®] ステミラック注</p> <p>2019/3/26 ヒト体細胞加工製品 チサゲンレクルユーセル 再生医療等製品 キムリア点滴静注 キムリア</p> <p>2021/1/22 ヒト体細胞加工製品 アキシタゲン シロルユーセル 再生医療等製品 イエスカルタ点滴静注 イエスカルタ点滴静注</p> <p>2021/3/22 ヒト体細胞加工製品 リソカプタゲン マラルユーセル 再生医療等製品 ブレヤンジ点滴静注 ブレヤンジ点滴静注</p> <p>2022/1/20 ヒト体細胞加工製品 イソカプタゲン ビクルユーセル 再生医療等製品 アベクマ点滴静注 アベクマ点滴静注</p> <p>2022/9/26 ヒト体細胞加工製品 シルタカプタゲン オールユーセル 再生医療等製品 カービクティ点滴静注 カービクティ点滴静注</p>	<p>2015/9/18 ヒト体性幹細胞加工製品 ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞 指定再生医療等製品 テムセルHS注 テムセルHS注</p> <p>2021/9/27 ヒト体性幹細胞加工製品 ダルバドストロセル 指定再生医療等製品 アロフィセル注 ALOFISEL[®] (darvadstrocel)</p>

再生医療製品における開発ツール整備の必要事例（１）

【事例1】製造由来不純物の残留量に対する安全性保証の考え方

◇不純物へのリスクマネジメント

- ・ バイオハザードへの懸念
- ・ アレルギー/アナフィラキシーへの懸念
- ・ 造腫瘍性への懸念
- ・ 純度低下への懸念

◇ルールの必要性

- ・ 抽出方法/検出方法の妥当性検証
- ・ 物質に内在するリスク評価



最終製品に残留する生物由来原料（FBSなど）の定量化ならびにこれらの除去が必要となるも、その明確な目標値が定まっていない。

【背景】細胞培養プロセスで必要となる培地成分、特に生物由来原料であるFBSなどは、患者安全性の観点から移植に際し製造由来不純物となる。

【対応】製造由来不純物の分析・定量に関し、医薬品では経口摂取や静注に対する規格はあるが、臓器表面に移植（貼付する）、または体内に留置するような再生医療等製品に対する規格はない。そのため、例えばFBS残留量の安全性に関するガイドも存在しないため、別途生物学的製剤基準のワクチン基準を引用しBSAを指標とした細胞の洗浄プロセスを設計した。

【課題】医薬品の耐用許容量で評価せざるを得ない点から、設計した洗浄プロセスは、作業労務と製造コストに大きな負荷がかかるボトルネック工程となった。また、現在米国にて承認・市販される同種培養真皮製品および同種培養皮膚製品のBSA残留量の算出状況からは、過剰な品質管理となっている可能性も示唆される。

再生医療製品における開発ツール整備の必要事例（２）

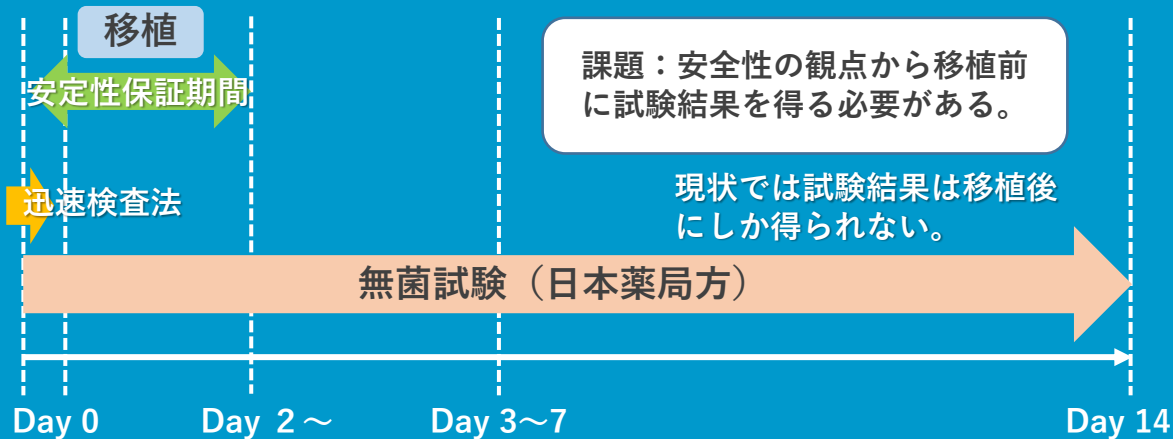
【事例2】最終製品における無菌試験の実施について

◇試験方法の適正化

- ・迅速検査法の開発/適正使用
- ・再生医療に即した無菌性確保の条件提起

◇試験サンプルの確保

- ・試験に必要な量の検体確保への課題
- ・並行作製品の必要性



再生医療等製品は、採取可能な検体量に限界があり、また、無菌試験結果判定までの期間より有効期限が短い。

【背景】再生医療等製品は生きた細胞を「製品」とするため、その安定性を保証可能な期間は通常数日であるが、局方で求められている無菌試験に則り14日後に結果が出た時点で、製品は既に患者様に移植されている。

【対応】現状は、最終製品の適否を判断するため、局方で求められている無菌試験に加えて、微生物迅速試験法も並行して実施している。また、別製品では、出荷時にあわせて結果が得られる試験を事前にあわせて実施している。

【課題】試験実施に当たり、従前のプロトコルが適用できない場合がある。さらに、自家細胞を用いた再生医療等製品の場合、採取組織に含まれていた感染性因子の扱いについて、必ずしも定まっているとはいえない。

再生医療製品における開発ツール整備の必要事例（3）

【事例3】再生医療等製品開発における動物試験について

◇動物実験に内在する課題例

・投与の定義

移植を前提とした開発品への対応

移植手技の実現性

・移植物はどちらの細胞が妥当か

実製品を用いるか、対象動物で作成するか

・観察期間の妥当性について

・免疫抑制剤の使用による生体反応の変化

免疫抑制剤利用下での安全性評価の妥当性

GLP試験を含む非臨床安全性試験を実施する際に、移植組織を前提とした再生医療等製品では、通常の医薬品とは異なった対応が必要となる。

【背景】非臨床安全性評価として動物を用いた試験を実施する際に、いくつかの考慮すべき内容が存在する。とりわけ、培養組織移植を前提とした再生医療等製品の場合、適切に移植が完了することが前提となる。そしきによっては生着が容易でないこともありうる。その場合、どのように扱うか対応に苦慮することが多い。

【対応】現時点では、動物への移植方法を十分に確立し、大動物の利用をふくめ適切に生着させる技術確立が必要である。実製品であるヒト細胞を用いるため、免疫抑制は不可避である。観察期間の設定についても、当該組織の生着時期を想定して進めている。これらの多くは、製品によるケースバイケースと言わざるを得ない。

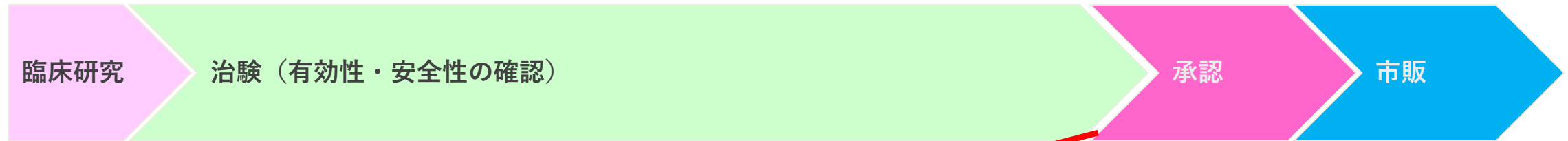
【課題】動物実験を適切に進めるために、再生医療等製品に即した標準的手法の確立が必要である。移植技術の確立はもとより、免疫抑制の妥当性、観察期間の設定など、品目に合わせた対応基準が不可欠である。

医薬品医療機器等法と早期承認制度

医薬品医療機器等法

再生医療製品の実用化に対応した承認制度

従来の承認までの道筋



再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度等



- 条件期限付き承認に対する合意形成

- どのような製品で活用できるのか
- 医療行為の要素をどう考えるのか

- 生産の観点から

- 製造工程変更などへの活用
- 原材料、資材などの柔軟対応

- 使用成績調査の在り方について

- 制度の明確化（医療機関対応を含む）
 - ✓ 医療機関における役割やインセンティブなど
- レジストリの活用
- 協力体制の構築

アジア再生医療団体連携会議

Asia Partnership Conference of Regenerative Medicine

➤ Mission of APACRM

- ◆ 「革新的な治療方法である再生医療をできるだけ早くアジアの患者さんに届ける」

➤ Purpose

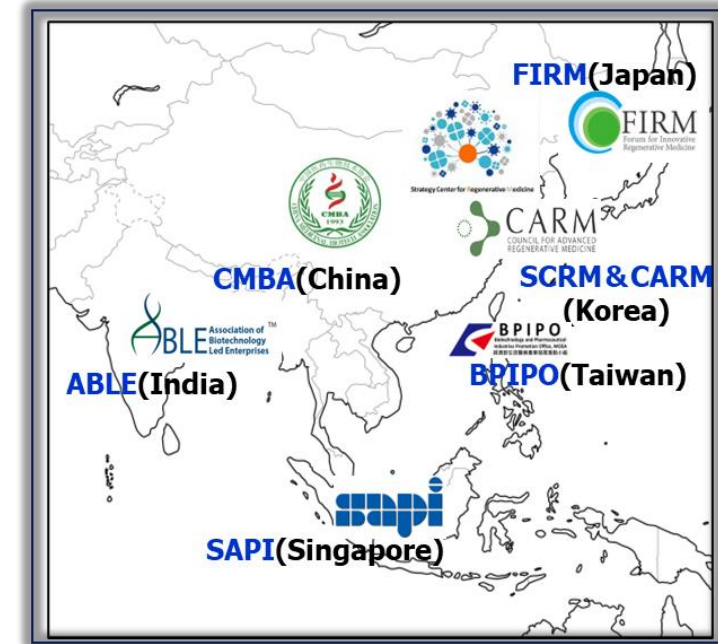
- ◆ アジア各国・地域間の再生医療製品の規制の共通化と最適化を促進する
- ◆ アジア市場の価値を最大限に拡大し、北米および欧州に匹敵する市場を創出する

➤ 各WGでの議論

WG1: 治験実施のための非臨床データパッケージをモデルケースを題材に議論
第4回 間葉系幹細胞 (MSC) 由来製品モデル、第5回 CAR-T細胞療法製品モデル

WG2: 品質 (CMC) に関する議論
第4回 細胞治療の出発材料 (細胞) に対する規制とリスクベースドアプローチ、
第5回 Ancillary material

WG3: 遺伝子治療製品に対する環境影響評価、第5回 各国の比較



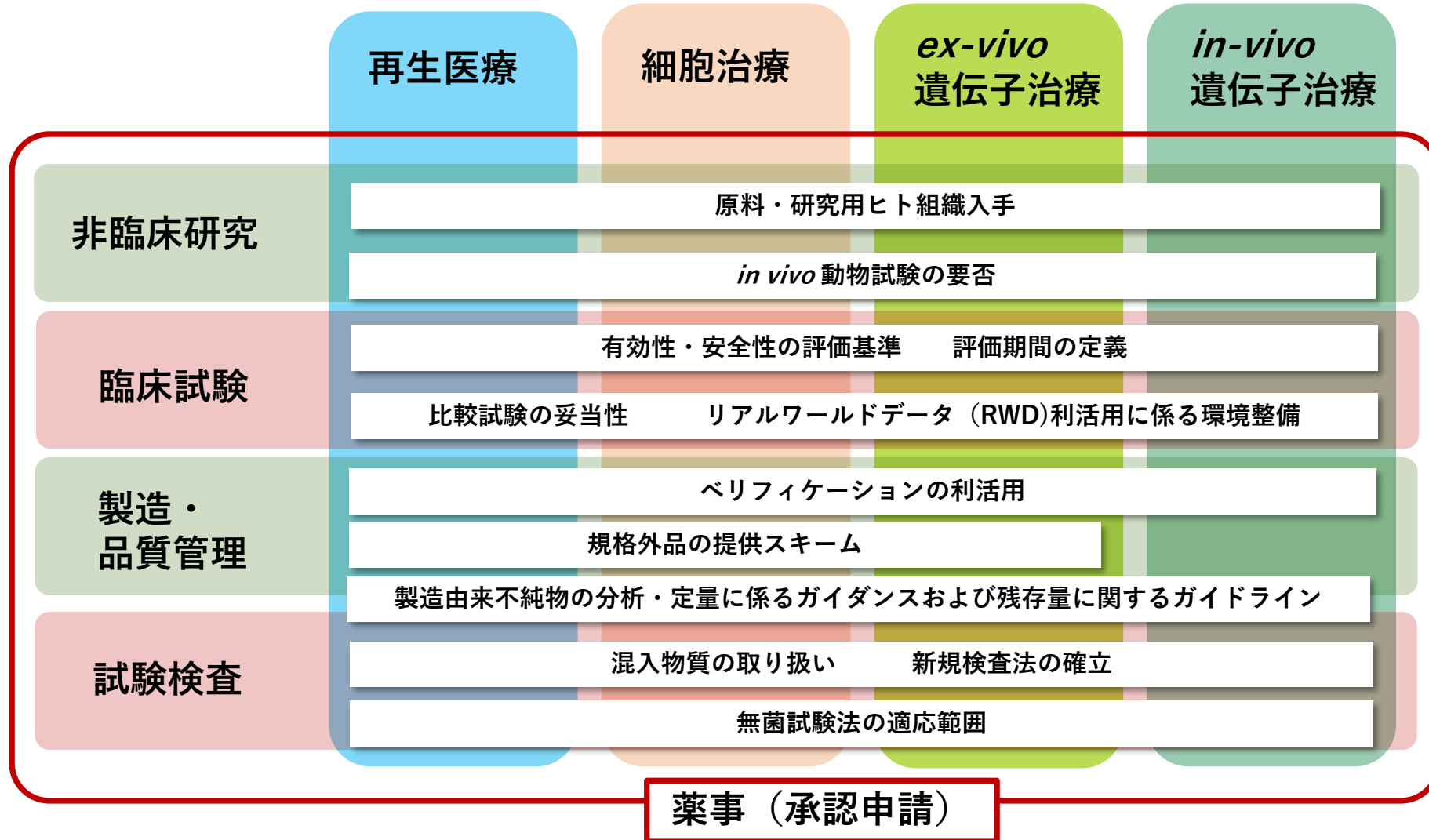
APACRMにおいて生物原材料基準、カルタヘナ対応も念頭に、日本及びアジア各国の規制・運用の異同を産学官で確認



会議結果を踏まえて各国の産業界が規制当局と議論し、規制の見直し・運用改善等が図られ、結果として各国の規制が徐々に調和する事を期待

モダリティーベースの開発とプロセスベースの開発

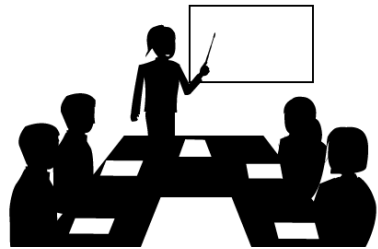
再生医療等製品の場合には、プロセスベースでのルール整備が必要である。



※企業からの意見収集を通じ、今後 rule of Rulesに基づく整理が必要と思われる事例を示した。

再生医療等製品におけるrule of rulesの必要性

Rule of rules に基づくツール・ガイダンス整備のプロセス明示



- ・エビデンスプランの作成と当局合意
- ・エビデンスの収集
- ・審査チームによるデータパッケージの審査
- ・ドラフト・ツール・ガイダンスの公表
- ・パブコメと最終化

ツール保有者による提案

個別製品問題

個別製品問題

個別製品問題

共通項としてルール化
すべき問題の同定

開発ツール整備
(適格性認定、公知化)

承認申請への利活用

有効性/安全性を担保しつつ
スピード感のある対応

将来像

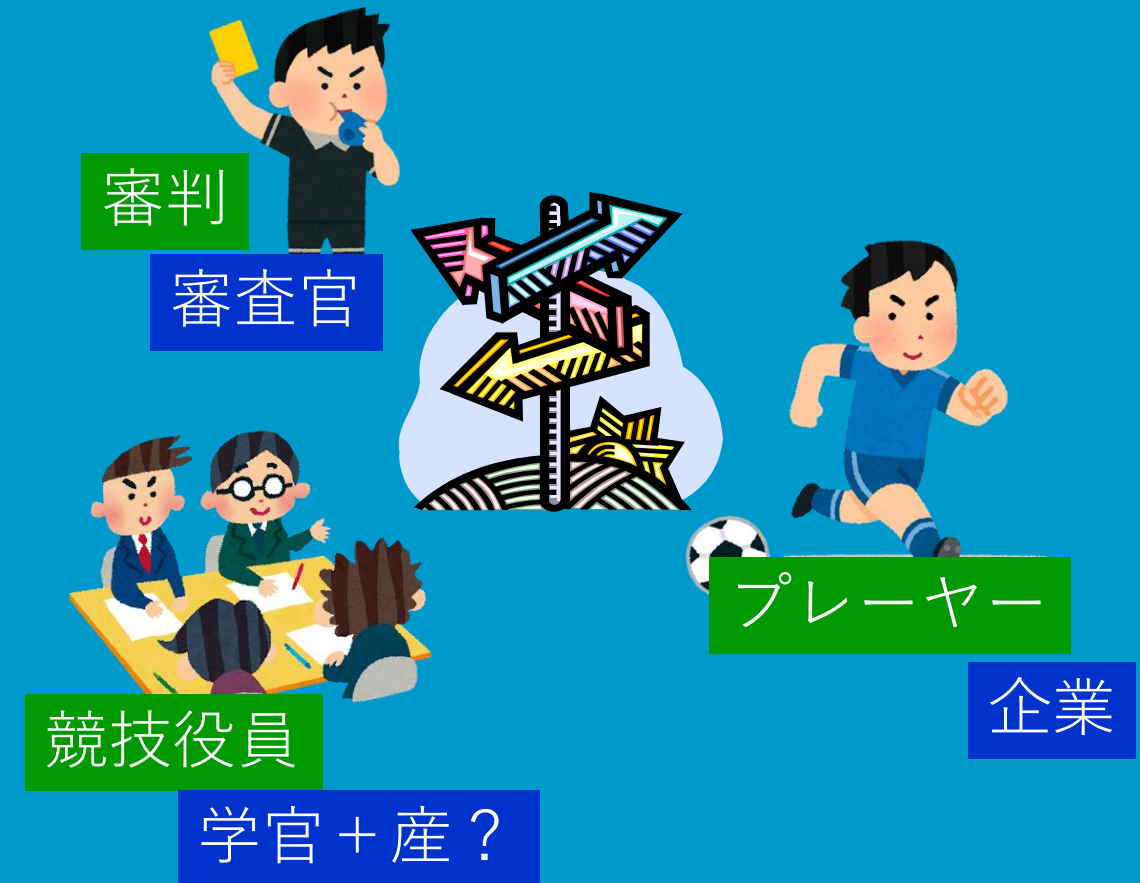
個別製品問題

戦略的な標準開発

まとめ

- 再生医療等製品は、医薬品などと比較すると多種多様である。
- 再生医療等製品の開発にあたり、開発方法、製造方法、品質管理方法それぞれについて品目ごとに異なった対応が必要になる。
- 2014年大規模な制度改正により、『再生医療等製品』というカテゴリーができたが、今後は、製品の多様性に応じた柔軟な対応が求められる。
- 再生医療等製品の開発には、医薬品、医療機器と比較して、多様なルールが必要である。既存ルールだけではコスト増や期間の延長になりやすく、『Rule of rules』が望まれる。

再生医療等製品の開発というゲームに必要な要素



ご清聴ありがとうございました



<https://firm.or.jp/>

再生医療等製品の特徴：モダリティの多様性

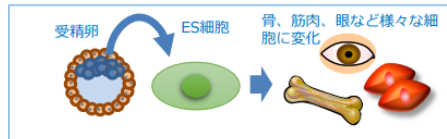
- 本邦で承認された再生医療等製品は17品目、うち、この2年間で8品目が承認されている。
- また、再生医療等製品のモダリティは多様である。

組織・細胞の分類

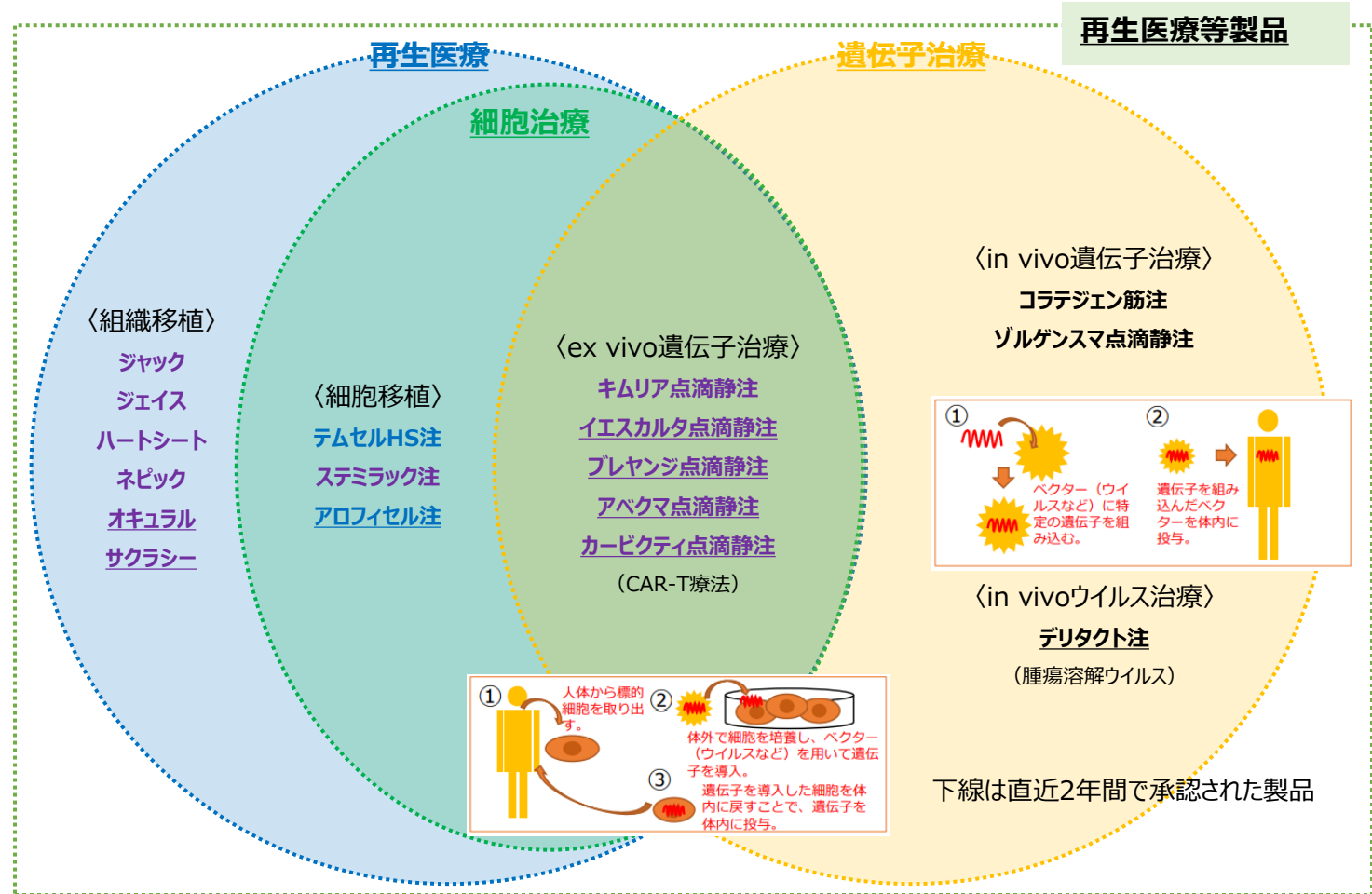
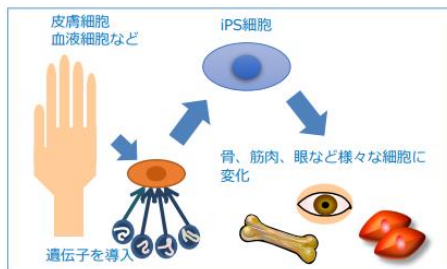
組織幹細胞（自家） / 組織幹細胞（他家）



ES細胞



iPS細胞（自家） / iPS細胞（他家）



出典：第3回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会 参考資料3（令和3年1月27日）、AMED 2019年度 再生医療・遺伝子治療の市場調査 最終報告書 よりFIRMにて作成

再生医療等製品と既存の医薬品との違い

項目		再生医療等製品	低分子医薬品・バイオ医薬品
研究・ 開発・製造	製造	<ul style="list-style-type: none"> モダリティが多様で専用設備が必要 多くの周辺産業との連携が必要 大量生産できずスケールメリットが得難い 	<ul style="list-style-type: none"> 設備を同じモダリティに流用可能 限られた特定の産業（化学・バイオ） 大量生産可能で工業的
	品質	<ul style="list-style-type: none"> 細胞や遺伝子の均質化が困難 	<ul style="list-style-type: none"> 均質化が容易
	人材	<ul style="list-style-type: none"> 高度技術を持つ人材が少なく、育成していく必要性が高い 	<ul style="list-style-type: none"> 豊富
	特許	<ul style="list-style-type: none"> 多くの特許の組み合わせ（ライセンス料が増加） 	<ul style="list-style-type: none"> 物質特許で保護
	規制	<ul style="list-style-type: none"> ICHでカバーされない 日本の規制（生原基、カルタヘナ）が障壁 	<ul style="list-style-type: none"> ICHにより国際的に調和
流通・市場	輸送	<ul style="list-style-type: none"> 専用の輸送が必要 	<ul style="list-style-type: none"> 通常設備で輸送可能
	患者規模	<ul style="list-style-type: none"> 希少疾患を含め比較的小さい 自家細胞は個別化医療 	<ul style="list-style-type: none"> 生活習慣病を含め比較的大きい
	医療機関	<ul style="list-style-type: none"> 専門施設に限定 医師の手技に依存する製品もある 	<ul style="list-style-type: none"> 広く使用

注：バイオ医薬品などで生じる問題も一部含む

FIRM会員企業が直面する問題と将来のニーズ(1)

➤ 非臨床研究

- 【問題】 研究用ヒト組織
(手続き、臨床用規格との異同)
- 【問題】 in vivo 試験
(医薬品の開発と相違：ex.造腫瘍性試験)

➤ 臨床試験

- 【問題】 有害事象と効能不発揮の区別
(ex.非生着に起因する事象)
- 【問題】 RWDの利活用
(ガイドライン、試験デザイン、統計手法整備等)

- 組織/細胞提供元の確保
- 社内運用体制の整備
- 倫理委員会の設置
- モダリティ毎の非臨床データセットの必要性
(Risk Based Approach)
- 第三者評価による判断等のルール整備
- RWD利活用に向けた環境整備

FIRM会員企業が直面する問題と将来のニーズ(2)

➤ 製造・品質管理

- 【問題】 ベリフィケーションの運用
(重要品質特性の特定)
- 【問題】 承認規格外自家製品の提供
(致死性/進行性疾患で唯一の治療手段の場合)

➤ 試験検査

- 【問題】 承認申請に使う適切な試験検査法の確立
(オーソライズされた評価法が存在しない場合)
- 【問題】 無菌試験の実施範囲
(医薬品との異同)

- 安全性に関わるRisk based approachに基づくガイドライン

- 新規試験確立のためのガイダンス

- 製品特性を踏まえた工程設計
(GCTPの運用、 QbDの導入範囲)

- 規格外品提供に向けた新スキームの整備

再生医療に関わる海外動向

- 欧州では有効期限が短い製品に、“decentralised manufacturing”という考え方が導入されている。上市後の製造方法のフレキシビリティがあれば、開発戦略も変わり得る。

EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 - Good Manufacturing Practice "Guidelines on Good Manufacturing
Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products"
11.3.3. Batch release process in cases of decentralised manufacturing"

- 米国ではARM（Alliance for Regenerative Medicine：再生医療の産業団体）とNIIMBL（National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals）が、細胞治療・遺伝子治療（CGT）製品製造に関わる企業の専門家の経験を活用し、製造プログラムにQbDの原則を統合するためcase study baseの包括的ガイダンスとして「A-Cell」を発表した。これが今後CGT製品製造において参照されていく可能性が高い。

The logo for A-CELL, featuring a stylized cluster of orange and red dots to the left of the text "A-CELL" in a bold, purple, sans-serif font.

A case study-based approach
to integrating QbD principles in
Cell-based Therapy CMC programs

<https://alliancerm.org/press-release/arm-and-niimbl-release-project-a-cell-to-bring-quality-by-design-principles-to-cell-based-therapy-manufacturing/>