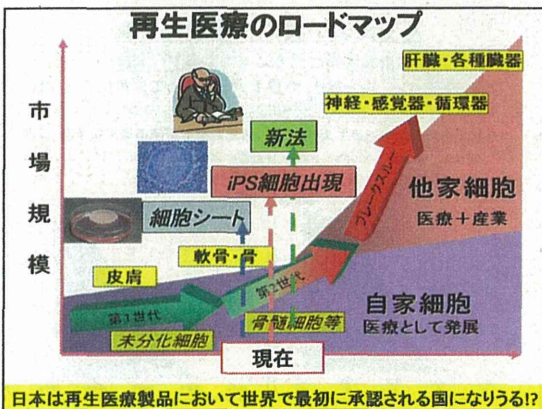


再生医療イノベーションフォーラム FIRM (Forum for Regenerative Medicine)

再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) は、再生医療の発展を促進するためのプラットフォームです。主要な活動として、

1. 再生医療の普及啓発
2. 再生医療の技術開発
3. 再生医療の臨床応用
4. 再生医療の国際連携

薬事法改正前後で30社から100社以上に再生医療に対する企業の期待



- ### JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine 日本再生医療学会
- 再生医療学会の取り組み
- 再生医療安全確保法整備への協力
 - 医薬品医療機器等法への協力
 - 培養施設基準の考え方整備
 - 再生医療認定医/臨床培養技術士の制度化
 - 条件期限付き薬事承認と保険収載
 - 補償保険制度の構築

JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine **日本再生医療学会** English Japanese

細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方

再生医療施設は、生きた細胞を安心するため、最終製品を調製することができない。そのため最終製品は、日本標準化に定められた無菌操作を確保する施設要件であるISO 13485以上の潔淨度を満たす必要がある。

バイオハザード対応 ISO2を満たすこと、かつ、独立給排気の汚染拡散防止対策が求められている。

無菌保証 最終製品の無菌保証を現法（日本薬局方）で実施した場合、即日での判定が困難である。そのため、最終製品を即日に出荷するためには、工程内での無菌操作を確保するシステムを別途に準備する必要がある。

	従来の細胞加工施設（クリーンルーム）	最新型細胞加工施設（アイソレータ/ラボロー）
無菌操作環境	開放系	閉鎖系
ゾーニング	3段階	1段階

無菌操作を達成するために必要な環境設置イメージ

JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine **日本再生医療学会** English Japanese

再生医療認定医制度の構築

再生医療実用化に向けた制度的枠組み ← 実現化 日本再生医療学会の取り組み

安全な再生医療の実施
患者の権利と利益の保護
再生医療の質の向上
情報の集積と発信

認定医制度

再生医療の開発
正しい適応
細胞・組織の正しい扱い
情報の発信
倫理、安全性の認識

細胞・組織の理解
疾患の理解
情報の集積
患者説明と同意取得
法・規制の理解

セミナーによる教育 資格認定 医師のヘルプデスク 患者のヘルプデスク

JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine **日本再生医療学会** English Japanese

臨床培養士認定制度の構築

臨床研究から治験(製品化)への連続性

日本再生医療学会の取り組み

臨床培養士認定制度

知識 医学倫理 細胞の性質 再生医療法・規制 疾患

経験 臨床培養の経験 CPCでの経験 企業での経験

セミナーによる教育 知識の習得 資格認定

ビデオ教材 技術の習得 実技試験

臨床培養士資格認定

培養技術者の要件の標準化

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

レベルに応じた技術と知識
培養技術者
施設管理者
品質管理者
衛生管理者
培養作業指導者など

活動内容

平成26年

- テキスト作成
- セミナー実施
- 培養に関するe-ラーニングの作成
- 認定医の認定
- 臨床培養士 筆記試験の実施
- 臨床培養士 実技試験の実施と評価

26年度認定 再生医療認定医 再生医療認定培養士

平成27年1月1日付

応募者: 386名 認定: 377名

応募者: 91名 認定: 68名

JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine **日本再生医療学会** English Japanese

YOKOHAMA宣言2015

(日本再生医療学会声明)

体性幹細胞、ES細胞、そして昨年に初めて臨床研究が開始されたiPS細胞などの臨床応用は、これまで治療法の無いとされてきた難病に苦しむ多くの患者に明るい希望をもたらしています。日本再生医療学会は、関係省庁、産業界に働きかけ、再生医療が正しく理解され、評価されるための法制化を求めてきました。2013年に「再生医療推進法」が成立し、2014年には「医薬品、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行されたことはその成果であり、再生医療の迅速で安全な発展を支える基盤整備として大きな一歩を踏み出したものと確信しています。この間、2013年、2014年の次の宣言をとおして、本会は再生医療の創出と普及に向けた総合的な取組を強力に進めてきました。

JSRM The Japanese Society for Regenerative Medicine **日本再生医療学会** English Japanese

日本再生医療学会では、再生医療新法の成立と共に、その速やかな運用に向けて以下の取組を行ってきました。

- 人材育成事業
 - 再生医療認定医制度設立
 - 臨床培養士認定制度設立
 - セミナー開催とe-ラーニング教材作成(Web公開)
- ガイドライン策定
 - 細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方」の策定(Web公開)
- 再生医療等臨床研究補償保険制度の設置
- 再生医療人の行動基準の策定

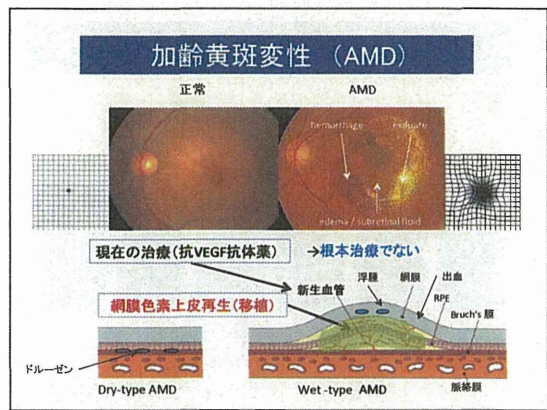
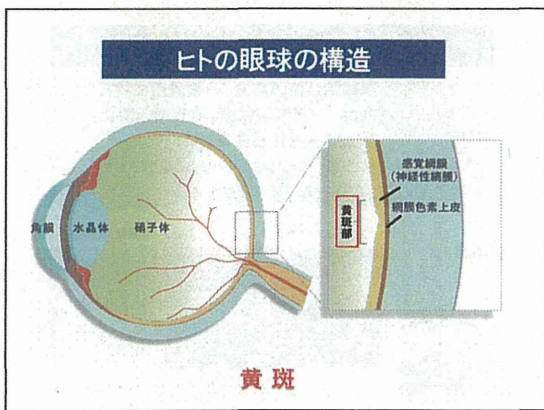
さらに、以下の制度樹立を進めている。

- 再生医療疾患レジストリー制度
- 中・上級培養技術士の育成、セミナー開催および認定制度の設立



iPS細胞の臨床応用

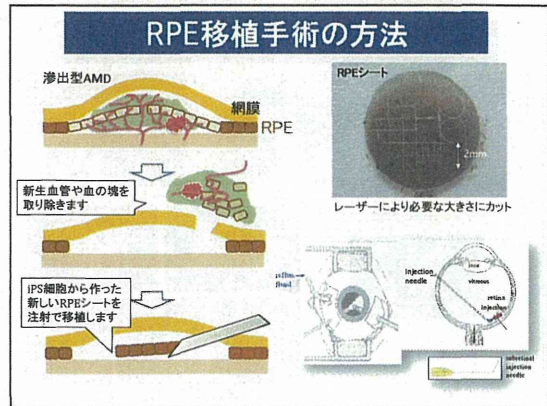
理化学研究所 発生再生総合科学研究センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー
神戸市民医療センター中央市民病院 眼科
先端医療センター病院 眼科
高橋 政代

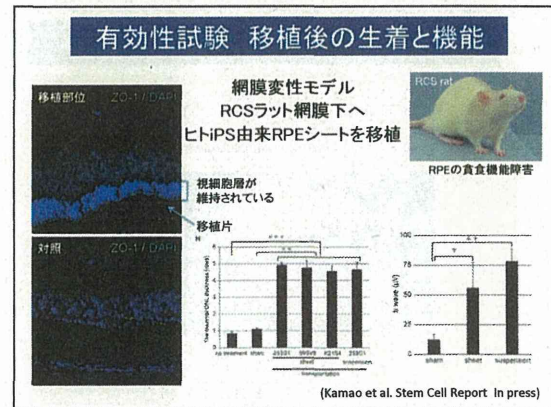
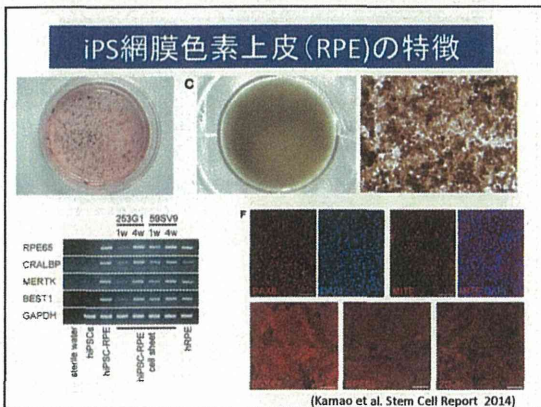
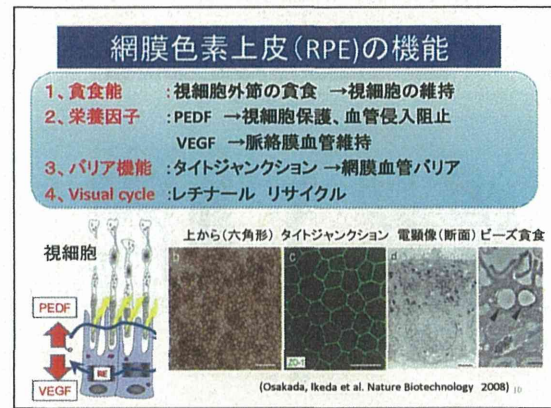
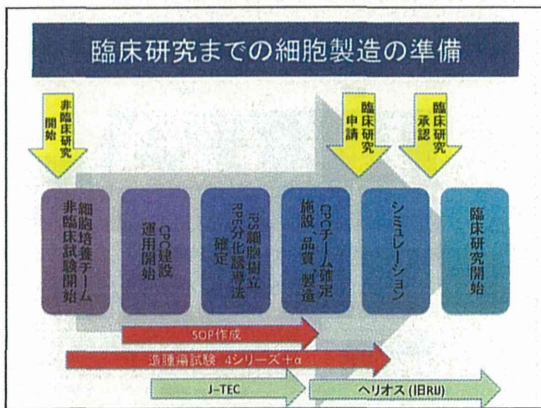
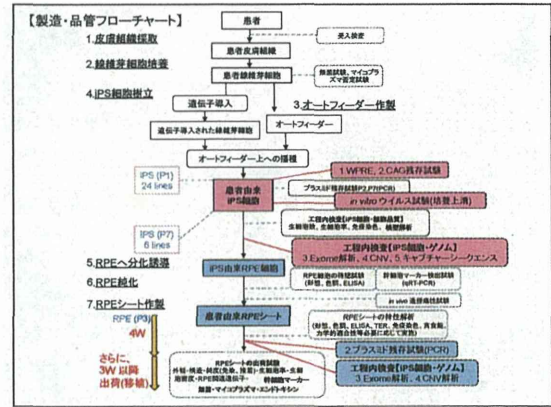


加齢黄斑変性に対する網膜色素上皮移植

A Free Retinal Pigment Epithelium-Choroid Graft in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration: Results up to 7 Years
ELSBETH J.T. VAN ZEEBURG, KRISTEL J. M. MAAIJWEE, TOM O. A. Am J Ophthalmol 2012;153:120-127.

7 yrs after surgery:
visual acuity 20/32 (=0.6),
fixation on the graft.





安全性試験のまとめ

免疫不全マウスを用いた 造腫瘍性の安全性評価試験

- NOD-SGID, NOGマウスにマトリゲルに包埋した細胞を移植することにより高感度で造腫瘍性を検出
- PA-1細胞、Hela細胞などの腫瘍細胞では、約10個の細胞で腫瘍形成が観察されている。



PA-1 (1x10⁷)
移植後7週

	IPS作製方法	最終的なRPE製造・品質管理工程との差異
一次安全性試験 2010年11月～2011年9月	レトロウイルス、 センダイウイルス	大きい(原材料、製造方法、 製造施設に顕著な差異)
二次安全性試験 2011年2月～2012年4月	プラスミド(shp53)	小さい(原材料、製造方法、 製造施設に顕著でない差異)
三次安全性試験 2012年3月～	プラスミド(Gli3)	最終的な製造・品質管理工程 とほぼ同一
追加安全性試験 2012年4月～	プラスミド(Gli3)	最終的な製造・品質管理工程 とほぼ同一

2 非臨床安全性試験

腫瘍形成無し (Kanemura et al. PlosONE 2013)

RPEシートの品質規格

項目	方法	規格値	
1) シート外観	肉眼及び顕微鏡による観察		
品質・ 有効性	2) シート構造	共焦点顕微鏡のZ-Stack機能による 観察	細胞欠損、異物の混入及び 変色が認められないこと
	3) 生細胞率及び 生細胞密度	シートをトリプシン消化し トリパンブルー染色	70% 以上 4,500 cells/mm ² 以上
	4) RPE関連 遺伝子	RT-PCR (RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1)	バンドがみられること
安全性	5) 純度	①免疫染色および色素の確認 ②培養皿に接着しない細胞の確認	①95%以上 ②99.9%以上
	6) 幹細胞マーカー	qRT-PCR (Lin28)	検出されないこと
	7) 細菌・真菌	薬局方(メンブランフィルター法)	検出されないこと
	8) マイコプラズマ	薬局方(PCR法、染色法)	検出されないこと
	9) エンドトキシン	薬局方(比色法)	3EU以下

RPE 特性解析・モニタリング項目

項目	方法
a) 細胞形態	顕微鏡による観察
b) シート色調	デジタル化
c) 増殖因子分泌	培養液中のPEDF, VEGFをELISA測定
d) 経上皮電気抵抗	トランスウェルの内外液間で電気抵抗を測定
e) シート切片	凍結切片を作成、Laminin, Collagen IVを免疫染色
f) 貪食能	蛍光標識ブタ視細胞外節貪食
g) 力学的適合性	移植用デバイスでの吸引確認

臨床研究デザイン

【目標症例数】 6症例(固定サイズ3症例・変動サイズ3症例)

【観察期間】 移植後1年

【追跡調査期間】 観察期間終了後3年 (ただしその後も定期的な
外来診察を行い、長期間にわたりデータを収集する)

選定方法1

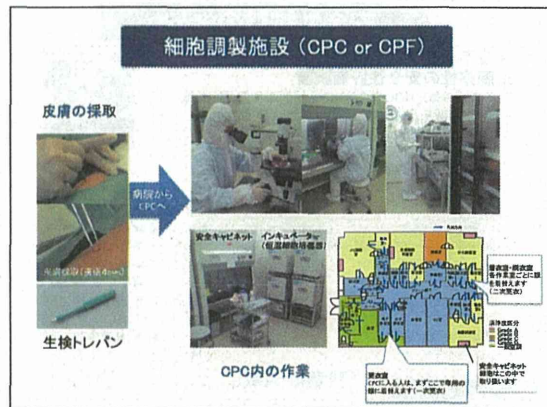
【主な選択基準(対象となる患者)】

- 少なくとも一眼が**滲出型加齢黄斑変性**と診断されている
- 同意取得時の年齢が50歳以上である
- 対象となる眼の**矯正視力が0.3未満**である
- ルセンティス®等の治療を受けても**効果がみられない**
- 視野の中心部分が暗い

選定方法2

【主な除外基準(対象とならない患者)】

- 眼の感染症やその他の網膜疾患(糖尿病網膜症、高血圧網膜症、血管閉塞等)がある
- 視神経が萎縮している
- 眼圧が高い
- 重度の肝障害や腎機能障害がある
- B型肝炎、C型肝炎、HIV、成人T細胞白血病、梅毒のいずれかに感染している
- 抗生物質(ペニシリン、ストレプトマイシン)、ウシ血清にアレルギーがある
- がんと診断されている、または過去5年以内に診断されたことがある



治療と検査のスケジュール

皮膚採取 ← 入院 → 判定

検査の内容	通院		入院		通院								
	移植手術前	手術	移植手術後 (経過観察期間)	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	8ヶ月	10ヶ月	1年	1年1回 3年間
目の検査	◎	◎	○	○	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎	○
その他の検査	◆△	◆△	△							△		◆△	◆
アンケート	○	○		○		○		○		○		○	

* 目の検査は、視力検査、眼圧検査、眼底検査、画像検査 (OCT) などです。
* ◎の日は通常の目の検査に加え、蛍光眼底造影、視機能検査 (ERG、MP-1)、視野検査を行います。
* ◆はがんの検査として、頭部および胸部部CT、便中ヒトヘモグロビン (陽性の場合、大腸内視鏡→大腸内視鏡で異常があれば上部消化管内視鏡を実施)、尿細胞診、PSA (男性のみ)、乳房診察/マンモグラフィ (女性のみ)、子宮頸管パピニコロー (女性のみ)、CEAおよびCA19-9を行います。△は血液検査、尿検査を行います。
* アンケートは、目の見え方による日常生活のしやすさや不便さについてのアンケートです。

臨床研究実施計画 【評価項目】

主要評価項目: 治療の安全性
【細胞による有害事象】

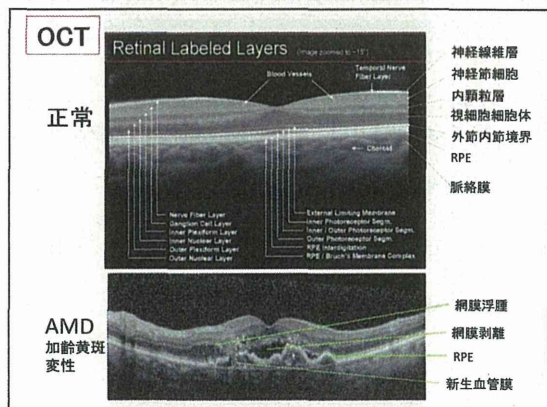
1. 移植片の生着不全、免疫拒絶反応
2. 細胞の過剰な増殖、悪性腫瘍化

【移植手術・手技に伴う有害事象】

1. 網膜・脈絡膜出血、硝子体出血
2. 網膜裂孔及び網膜剥離

副次的評価項目:

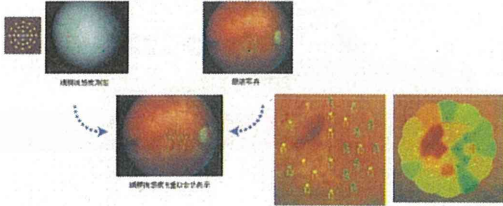
1. 安全性 (上記以外の有害事象)
2. 有効性 (網膜浮腫、網膜感度、視力、新生血管)



Eye & Health Care
NIDEK CO., LTD.



マイクロペリメーター
MP-1
網膜機能判定装置
視野(網膜視感度)をカラー眼底写真と重ねる局所視野計



臨床医学特論2 細胞培養実習

実習日：2014年12月1日(月)、8日(月)、15日(月)
 担当：大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター

補足資料

細胞培養技術の重要性

★細胞は生体の基本単位

★再生医療の急速な発展

細胞培養技術は医学、細胞生物学の基礎技術

再生医療等製品の製造

- 欧州(20品目) 治験中(42品目)
Eliceed-S(自家培養表皮細胞)
Chondrotransplant(自家培養軟骨) 等
- 韓国(14品目) 治験中(31品目)
Hyaloderm(自家培養表皮)
Articell(自家培養軟骨)
Gason(自家骨) 等
- 日本(2品目) 治験中(4品目)
将来的な治療候補となる
臨床研究は、05件
JACE(自家培養表皮)
JAOC(自家培養軟骨)
- 米国(9品目) 治験中(89品目)
Epicell(自家培養皮膚)
Dermagraft(同種培養真皮)
OrCel(同種人工皮膚)
Carticell(自家培養軟骨) 等
- その他(6品目) 治験中(23品目)
Chondrotransplant(自家培養軟骨) 等

出典：(株)リード・フロンティアによる調査(一部改変)

2012年2月

再生医療製品は医薬品？医療機器？

JCRファーマ 他家間葉系幹細胞(GVHD)
 テルモ社 自己骨格筋芽細胞シート(重症心不全)
 J-TEC社 自家培養皮膚「ジェイス」
 自家培養軟骨「ジャック」

医薬品 / 医療機器 / 医薬部外品 / 化粧品

生物由来製品 / 特定生物由来製品

主に動物に由来する原料または材料を用いた製品
 主に人の血液や組織に由来する原料または材料を用いた製品

再生医療の位置づけ(既存の治療行為・制度との相関性)

再生医療の位置づけ(既存の治療行為・制度との相関性)

再生医療の位置づけ(既存の治療行為・制度との相関性)

再生医療の位置づけ(既存の治療行為・制度との相関性)

再生医療に関する新制度

医薬品医療機器等法(薬機法)
 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律

再生医療等安全確保法(再生医療新法)
 再生医療等の安全性の確保等に関する法律

～ 2014.11.25 ～ 2014.11.25 ～

細胞組織加工製品 → 再生医療・細胞治療 → 再生医療等製品 → 再生医療等技術

治療(医薬品、医薬部外品として) / 自由診療 / 臨床研究 / 自由診療

薬事法 / ヒト幹細胞臨床研究指針 / 薬機法 / 再生医療新法

薬機法における「再生医療等製品」の定義

【法】第二条(定義)

第9項

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

第一号人または動物の細胞に培養その他の加工を施したものの
第二号人また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

人または動物の...

身体を構成または機能の再建、修復または形成、疾病の治療または予防に用いる

ヒト細胞加工製品

- ヒト体細胞加工製品
- ヒト体幹細胞加工製品
- ヒト胚性幹細胞加工製品
- ヒト人工多能性幹細胞加工製品

遺伝子治療用製品

- プラスミドウイルスベクター製品
- ウイルスベクター製品
- 遺伝子発現治療製品

* 輸血、造血幹細胞移植、生殖補助医療を除く

再生医療等製品に関するG“X”P (厚生労働省令)

<製造業/販売業の要件>

薬局等構造設備規則

製造所/営業所の構造設備(ハード)

<承認の要件>

GCTP:再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

製造・品質管理(ソフト)

<製造販売業の要件>

GQP:医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令

GVP:医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令

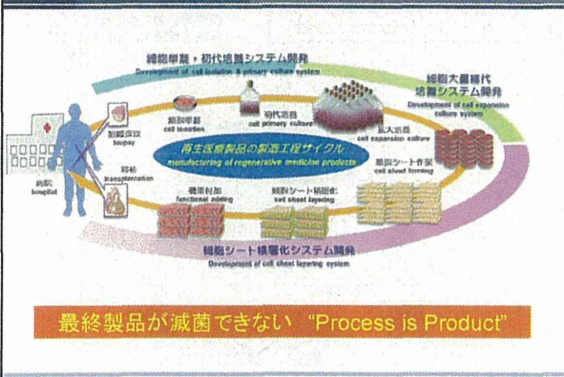
<試験等の基準>

GLP:再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令

GCP:再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令

GPSP:再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施にの基準に関する省令

再生医療等製品の製造

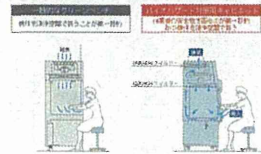


無菌操作

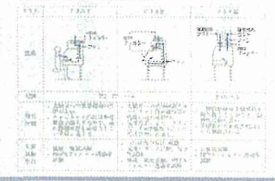
操作環境の基準

- 作業所の空気品質を1m³当たりに含まれる粒径0.5μm以上の微粒子数の最大許容値によって日本薬局方等に規定されたものをいう

ISOクラス	0.1μm	0.3μm	0.5μm	1μm	3μm	5μm
ISO 1	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 2	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 3	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 4	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 7	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ISO 8	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5



<参考>バイオセーフティレベル



滅菌: 無菌性保証水準(Sterility Assurance level(SAL))で、10⁻⁶以下を達成すること
殺菌: 菌を殺すことで、対象や程度を含まない状態
消毒: 対象物に存在している病原性のある微生物を、その対象物を使用しても害のない程度まで減らすこと

【参考】細胞組織加工製品の品質評価

評価段階	評価内容	基準・ガイドライン
原材料	ドナースクリーニング 動物の飼育管理 ウイルス試験等の原材料受入れ規格 セルバンクの解析・管理試験 等	生物由来原料基準 生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5B ICH-Q5D ヒト動物通知 ウシ通知 等
製造工程	ウイルス不活化・除去工程 工程管理条件 工程管理	ICH-Q5A ICH-Q5B ヒト動物通知 等
中間体及び最終製品の試験	ウイルス検出試験 規格及び試験方法 品質恒常性	生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5C ICH-Q5B 等

感染性因子混入リスク、品質恒常性の担保を確認

原材料
製造工程
中間体
製造工程
最終製品

- 生物由来原料基準 (H15.5.20 厚生労働省令第210号)
- 生物学的製剤基準 (H15.5.20 厚生労働省令第210号)
- ICH-Q5A: ヒト又は動物細胞培養に用いる培養液(バイオテクノロジー)用医薬品のウイルス安全性試験 (H12.2.22 医薬部外品第29号)
- ICH-Q5B: 組織及びDNA技術を用いたDNA検査法を用いる細胞中の遺伝子発現産物の分析 (H12.6 医薬部外品第3号)
- ICH-Q5C: 生物由来(バイオテクノロジー)用医薬品(生物起源性医薬品)の安全性試験 (H15.5.6 医薬部外品第1号)
- ICH-Q5D: 生物由来(バイオテクノロジー)用医薬品(生物起源性医薬品)製造用細胞培養液の検査、調製及び特許権 (H12.7.14 医薬部外品第73号)
- ICH-Q5E: 生物由来(バイオテクノロジー)用医薬品(生物起源性医薬品)の規格及び試験方法の制定 (H13.3.7 医薬部外品第37号)
- ヒト動物通知: ヒト又は動物由来成分を含有して製造される医薬品の品質及び安全性確保について (H12.12.26 医薬部外品第134号)
- ウシ通知: ウシ由来動物を原料として製造される医薬品の品質及び安全性確保について (H12.12.12 医薬部外品第122号)

大阪大学で承認済みのヒト幹細胞臨床研究

研究内容	実施機関
虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究	大阪大学
重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発(成人、小児)	大阪大学
角膜炎上皮細胞移植に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験	大阪大学
自己脂肪幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発	大阪大学
表皮水疱瘡患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究	大阪大学
消化器外科手術に伴う腸性瘻孔に対する自己脂肪細胞由来間葉系幹細胞を用いた組織再生医療の臨床応用	大阪大学
関節軟骨欠損に対する自己骨髄間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法	大阪大学
角膜炎上皮細胞移植に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験(多施設)	大阪大学
関節鏡視下自己骨髄間葉系幹細胞移植による関節軟骨欠損修復	大阪大学
小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	大阪大学
重症心筋症に対する骨格筋幹細胞シート移植による治療法の開発	大阪大学

<参考>

国内でヒト幹細胞臨床研究指針への適合性が承認された臨床研究の対象疾患・組織別内訳とその実施機関の内訳

