

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業  
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：国立大学法人大阪大学

研究事業名	革新的医薬品・医療機器・再生医療等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
分類	医薬品主体 ・ 医療機器主体 ・ 再生医療主体
1. 研究の概要	
<p>・ 大阪大学では、橋渡し研究拠点/早期探索的臨床研究拠点として未来医療センターを中心に再生医療の実現に向けて、プロトコル作成から GMP 準拠の治療用細胞製造技術、GCP 準拠の臨床研究実施にいたるトランスレーショナルリサーチを積極的に推進してきた。特にヒト幹細胞臨床研究では、心筋シートや角膜シートなど6件のプロトコルが承認されており、国内最多を誇る。しかし、このような細胞シート技術等による世界最先端の再生医療も、その規制整備の遅れが、一般医療への普及と戦略的世界展開に大きな障壁となっている。もとより再生医療製品は、従来の医薬品や医療機器とは技術の新規性、製造方法や審査の在り方等多くの点で異なるが、我が国の再生医療製品に対する審査手法の現状は、未だ審査件数も少ない中で一般医薬品/医療機器の審査の延長に過ぎず、過度の審査データ要求や審査期間の長期化により、治験承認が海外各国と比べて大きく遅延する要因となっている。そこで、再生医療製品の審査にあたっては、この分野の高度な専門知識のもとに、安全性や有効性の評価方法等、規制側が再生医療に見合った明確な基準を提示することが重要であり、すでに欧州（欧州医薬品審査庁）や米国（連邦食品医薬品局）では、申請者（開発者）側と審査側が同時に同じ目線で協力しながら、審査過程の中で製品ごとの現実的な至適審査基準を検討し、審査ガイドラインを設定していく手法が確立されつつある。</p> <p>大阪大学と医薬品医療機器総合機構(PMDA)との間で設置されている連携大学院医薬品医療機器評価学講座を基盤に、早期・探索的臨床試験拠点事業との連携を中心に、学会や企業、海外研究機関とも連携し、PMDA はもとより国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)との間の人事交流により、再生医療製品の開発段階から安全性・有効性を評価するレギュラトリーサイエンスの共同研究からリフレクションペーパーを作成し、同時にこの領域の人材育成を進めることである。その成果が審査ガイドラインに反映され、審査体制の充実による再生医療製品の普及加速と世界展開が期待される。</p>	

## 2. 研究の概要及び成果について

### (1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

(平成 24 年度)

- ・ in vitro における腫瘍細胞の高感度検出法の開発  
未分化 iPS 細胞のマーカである Lin28 を候補遺伝子として、分化誘導心筋細胞の Lin28 の発現について高感度デジタル PCR を用いて解析した結果、検出感度以下の発現であったことから、Lin28 が心筋分化誘導系についても未分化 iPS 細胞の検出マーカーとなりえることが明らかとなった。
- ・ in vivo における NOG マウスを用いた評価系  
NOG マウスを用いた造腫瘍性試験において、分化誘導心筋細胞に混在する未分化 iPS 細胞の検出限界を明らかにする実験を実施した。

(平成 25 年度)

- ・ in vitro における腫瘍細胞の高感度検出法の開発  
未分化 iPS 細胞のマーカである Lin28 を候補遺伝子として、大阪大学での心筋細胞分化誘導系における Lin28 の発現について高感度デジタル PCR 法を用いて解析した結果 0.01%の未分化 iPS 細胞が検出できることが示された。本法は、TRA1-60 をマーカーとしたフローサイトメトリーによる評価よりも 10 倍感度が高いことが明らかとなった。
- ・ NOG マウスを用いた造腫瘍性試験  
NOG マウスを用いた造腫瘍性試験において、分化誘導心筋細胞に混在する未分化 iPS 細胞の検出限界を明らかにする実験から、1%までの未分化 iPS 細胞の混入では腫瘍形成が認められないことが明らかとなった。
- ・ その他  
iPS 細胞を用いた再生医療製品、特に心筋と角膜については、文科省「再生医療の実現化ハイウェイ」で臨床応用に向けて積極的に研究開発を進めた。製造工程に関しては、臨床応用に利用可能な培地等の成分への代替を検討するとともに、最終製品の安全性に関する非臨床試験の計画の策定を進めた。

(平成 26 年度)

- ・ ノードラットを用いた同所移植による安全性評価  
ノードラットの同所移植による安全性試験において、iPS 細胞由来心筋細胞シートに混在する未分化細胞の検出限界を明らかにする実験において、0.33%以下の未分化 iPS 細胞の混入では腫瘍形成が認められないことが明らかとなった。

(平成 27 年度)

・未分化細胞除去法の検討

未分化 iPS 細胞に発現し、心筋細胞に発現しない細胞表面マーカーとして CD30 を同定した。本年度は CD30 を標的とした抗体医薬で処理することで、NOG マウス移植モデルにおいて、iPS 細胞由来心筋細胞が造腫瘍性を抑えることを明らかにした。

・造腫瘍性試験デザインの検討

免疫不全動物への移植実験において、NOG マウスの心臓表面に、マウスの体重換算ヒト想定移植量の 10 倍量を移植する方法で造腫瘍性を評価することとした。

・対面助言

これまでの研究成果を踏まえ、iPS 細胞由来心筋細胞移植の非臨床安全性試験の充足性に関する対面助言を実施した。

(平成 28 年度)

・対面助言

iPS 細胞心筋細胞について、これまでの研究成果を踏まえ、まず生物由来原料基準への対応の確認と置換不可品への対応方法、製造工程のフローチャート、最終製品の残留の評価法について対面助言を実施した。さらに、iPS 細胞由来心筋細胞移植の非臨床安全性試験の充足性に関する対面助言を実施し、非臨床安全性試験、造腫瘍性試験の詳細について確定した。

・薬事戦略相談

iPS 細胞角膜上皮細胞については、PMDA 担当者との原料・非臨床試験・製造工程に関する開発相談を実施した。さらに、非臨床試験・原料の管理について薬事戦略相談事前面談を実施した。

## (2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

- ・既に本学で臨床研究が進められていた、心臓、角膜領域については、先行して発出された「次世代医療機器評価指標」や有効性評価に関わるガイドラインに反映可能なデータの整理とリフレクションペーパー作成に向けた準備を進めた。
- ・臨床研究をこれからスタートする軟骨、皮膚、消化器領域については、臨床研究の進捗に合わせて今後の展開を検討した。
- ・分化誘導した細胞の安全性について、評価系の構築と基準作りに向けて NIHS と綿密な連携を進めた。

- ・本学で厚生労働省より承認を受けている6件のヒト間細胞臨床研究プロジェクトに加えて、開発段階にあるiPS細胞による再生治療等の実現に向けた非臨床・臨床試験／POC試験等のデータから、安全性や有効性を検証し、審査ガイドラインのためのリフレクションペーパーに反映できるデータを集積した。

(平成25年度)

- ・心臓、角膜領域については、「次世代医療機器評価指標」や有効性評価に関わるガイドラインに反映可能なデータの整理とリフレクションペーパー作成に向けた検討会を開き議論を進めた。
- ・軟骨、皮膚、消化器領域については、臨床研究の進捗に合わせて、有効性評価指標等について検討した。
- ・『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討ワーキンググループを設置し、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関連機関にアンケート調査を実施し、本ワーキンググループの提言として報告書をまとめ、平成26年1月に厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出した。

(平成26年度)

- ・生物由来原料基準の一部を改正  
前年度に厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出した提言内容を踏まえた「生物由来原料基準」の改正案として、平成26年7月にパブリックコメントが実施され、平成26年厚生労働省告示第375号「生物由来原料基準の一部を改正する件」(平成26年9月26日)として公布された。
- ・「次世代医療機器評価指標」の見直し  
心臓、角膜領域については、「次世代医療機器評価指標」に関して、技術革新と臨床試験の進捗に合わせた見直しをすべく、関係者によるワーキンググループを設置し、次年度中の改定を目指した取り組みを開始した。

(平成27年度)

- ・「再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)のための未分化・形質転換細胞検出試験に関するガイドライン」及び「同種iPS細胞由来心筋細胞シートに関するガイドライン(次世代医療機器評価指標の見直し)」の作成に関する事務局機能をNIHSが担当することとした。
- ・「再生医療等製品(ヒト細胞加工製品)のための未分化・形質転換細胞検出試験に関するガイドライン」について、ワーキンググループを開催し、ガイドライン案の検討に入った。
- ・「同種iPS細胞由来心筋細胞シートに関するガイドライン(次世代医療機器評価指標

の見直し)」について、ガイドライン案の検討に入った。

(平成 28 年度)

- ・「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）のための未分化・形質転換細胞検出試験に関するガイドライン」について、ワーキンググループを開催し、ガイドライン案を作成した。
- ・「同種 iPS 細胞由来心筋細胞シートに関するガイドライン（次世代医療機器評価指標の見直し）」について、すでに発出されている iPS 細胞由来製品のガイドラインを参考に、ガイドライン案のたたき台を策定し検討を行った。

### 3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

#### (1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・事業開始にあたり、まず薬学部の核酸創薬プロジェクトと合同でキックオフミーティングを開催し、事業計画の展開について議論を行った。また、事業計画全体の進捗管理については、代表者及び総括研究代表者の管理のもと NIHS と連携し、実施者と密な連携体制で進めた。さらに、事業の総合的な状況について、本事業の委託者である厚生労働省、本事業のプログラムディレクター、プログラムオフィサー等の関係者を招いて報告し、助言等を受けるための会議を定期的で開催した。

(平成 25 年度)

- ・前年度に引き続き、事業計画全体の進捗管理については、代表者及び総括研究代表者の管理のもと、実施者と密な連携体制で進め、プログラムディレクター、プログラムオフィサー等の関係者を招いて報告し、助言等を受けるための会議を定期的で開催した。また、ガイドライン策定に関わるワーキンググループは NIHS が中心に進めた。

(平成 26-28 年度)

- ・組織体制に変更なく、平成 25 年度同様に研究開発並びにガイドライン作成に関わるワーキンググループを開催した。

#### (2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

・ PMDA との人材交流

- ・ 平成 24 年 10 月より、大阪大学から PMDA 再生医療製品等審査部に出向し、審査に参加した。
- ・ PMDA 在籍職員が、月 2 回程度来学し、再生医療臨床研究の実施状況について、研究ミーティングへの参加や手術への立ち会い等、調査、見学を行った。

・ NIHS との人材交流

- ・ 本学 NIHS 連携実施者が、月 1 回程度 NIHS を訪問し、進捗状況確認及び、再生医療製品の品質評価試験法・規格が満たすべき要件について助言を受けた。
- ・ NIHS の本学担当者が、月 1 回程度来学し、iPS 細胞研究のミーティングへ参加し、議論、助言を行った。
- ・ NIHS とは、再生医療製品、特に iPS 細胞を用いた製品の品質評価試験法・規格に関する共同研究を実施した。

(平成 25 年度)

・ PMDA との人材交流

- ・ 平成 24 年 10 月より、大阪大学から PMDA 再生医療製品等審査部に出向し、対面助言の主担当 1 件、副担当 3 件の審査に参加した。また、事前相談の主担当 6 件、副担当 12 件を対応した。

・ NIHS との人材交流

- ・ 本学 NIHS 連携実施者が、進捗状況確認及び、再生医療製品の品質評価試験法・規格が満たすべき要件について助言を受けた。
- ・ 再生医療製品、特に iPS 細胞を用いた製品の品質評価試験法・規格に関する共同研究を引き続き進め、品質評価法・規格に反映させるためのデータ収集を積極的に実施した。

(平成 26 年度)

・ PMDA との人材交流

- ・ 平成 24 年 10 月より、大阪大学から PMDA 再生医療製品等審査部に出向し、これまでに対面助言の主担当 1 件、副担当 3 件、事前相談 18 件を担当した。また、薬事法改正に伴う文書作成の作業に関わった。
- ・ 交流で得られた経験を生かし、口腔粘膜由来角膜シートの医師主導治験の調整業務を実施し、IRB への申請準備がほぼ整った（平成 27 年 4 月審議予定）。
- ・ 波及効果として、PMDA の審査経験を生かし、学内支援プロジェクトのシーズ開発会議に参加・助言を行うことで、3 件の学内初オリジナルシーズの医師主導の治験届が受理された。
- ・ PMDA 在籍職員が月 1 回来学し、角膜シートの医師主導治験に関する相談や、iPS

細胞由来製品の製造に関する相談、細胞バンクの品質に関する相談等を13回実施した。

・NIHS との人材交流

- ・iPS細胞由来製品の造腫瘍性試験の進捗状況を確認すると共に、製品の品質評価試験法・規格に関する要件について助言を受けた。
- ・iPS細胞由来心筋細胞移植の実用化に向けた課題を議論する会議を2ヶ月に1度開催し、非臨床安全性試験のデータパッケージについて、議論の主導的な立場で会議を進めた。

(平成27年度)

・PMDA との人材交流

- ・前年度に引き続き、大阪大学からPMDA再生医療製品等審査部に週1回程度出向し、審査業務にあたった。
- ・PMDA在籍職員が1~2ヶ月に1回程度来学し、本学における再生医療等製品の開発について17件の相談・助言を行った。

・NIHS との人材交流

- ・前年度に引き続き、iPS細胞由来製品の造腫瘍性試験結果について、逐次の進捗状況を共有し、製品の品質評価試験法・規格に関する要件について助言を受けた。

(平成28年度)

・PMDA との人材交流

- ・前年度に引き続き、大阪大学からPMDA再生医療製品等審査部に週1回程度出向し、審査業務にあたった。
- ・PMDA在籍職員が1~2ヶ月に1回程度来学し、本学における再生医療等製品の開発について17件の相談・助言を行った。また、ガイドラインに関する打ち合わせについて5回実施した。

・NIHS との人材交流

- ・前年度に引き続き、iPS細胞由来製品の造腫瘍性試験結果について、逐次の進捗状況を共有し、製品の品質評価試験法・規格に関する要件について助言を受けた。

#### 4. その他（論文等を含む）

・論文

本事業に関わる国際論文を4報、国内論文を1報投稿した。

・学会発表、講演等

本事業にかかわる学会発表、講演等を国内計 40 件、海外 3 件実施した。

・連携大学院

PMDA とは、平成 24 年度より連携大学院を開設しており、本学大学院教員の候補を選出した。また、継続的な双方の人的交流を実施し、再生医療の現状と審査に関わる問題点を共有した。

・関係者への教育、国民への普及・啓発・広報

- ・ PMDA 出向者による「再生医療の規制科学に関する勉強会」を月一回程度開催し、実施者、関係者への教育を行った。
- ・ NIHS の連携担当者による、細胞加工製品のレギュラトリーサイエンスに関する講演会を実施し、関係者への教育を行った。
- ・ 本学が主催するセミナー、シンポジウムにおいて、実施者が再生医療実現化について講演する際に、レギュラトリーサイエンスの意義と重要性について言及した。

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。