

【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：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

研究事業名	Critical Path Initiative for Regenerative Medicine in Japan
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>・再生医療製品の Regulatory Science に基づく迅速な薬事審査に向け、人事交流を介して PMDA・NIHS と継続的な協調・共同体制を構築、CMC 評価として培地評価・非侵襲非破壊的細胞品質評価 GL(guideline)を作成し、非臨床試験 package を提案する。これらを統合して MCP-CTD (Minimum Consensus Package-Common Technical Document)として提案、再生医療実用化にむけた隘路解消(Critical Path Initiative for Regenerative Medicine)へ寄与する。</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)	
・ 再生細胞医療 CMC 評価 GL(Guideline) (先端財団・基盤研・京大再生研)	
(1) 培地評価・非破壊的細胞品質評価 GL 策定	
a. 動物細胞を利用しない培地組成の考え方・評価指標 GL 策定 (基盤研・京大再生研)	
b. スコア方式による培地リスク予測 (先端財団)	
<p>平成24年度においては、無血清培地・feeder less 培養研究を進め、当該成果の動物細胞利用しない培地の安全性評価 GD への反映にむけて培地成分の活性評価指標の検討を開始した。特に、無血清培地に添加が必須である、インシュリン、トランスフェリン、アルブミン、成長因子等添加因子の影響を高感度に検出できる培養比較法を確立、培地構成成分安全性評価にかかる基本的考え方として、生物活性を用いる評価手法が望ましいことが明らかとなった。上記成果の実践として、脂肪組織由来多系統前駆細胞による細胞医薬品の製剤で用いる培地等構成成分の検証を生物活性にての測定を行い、ヒト血清由来トランスフェリンが遺伝子組み換えトランスフェリンに置換できることを明らかとした。</p> <p>次いで、動物由来原材料を利用する培地の安全性評価 GD の策定にむけ、生物由来原材料基準に基づきスコア方式によるリスク・ベネフィット評価マトリックスの構築を開始した。具体的には、タンパク質の性状、糖鎖修飾および抗原性、ホスト(疾患状態含む)、培養法、精製法、純度、安定性などがリスク・ベネフィット評価マトリックスの主要評価項目であると想定、次年度以降のマトリックス構築に反映させることとした。</p>	

(2) 非侵襲・非破壊的細胞品質管理 GL 策定に寄与 (基盤研・京大再生研)

平成 24 年度にあつては、細胞の非侵襲・非破壊的評価手法確立のため、画像解析手法を導入、画像データと破壊的品質管理指標との相関性について検討を行った。

・非臨床試験 package 作成 GL (先端財団)

再生医療製品における新しい非臨床試験 package 作成 GD の策定のため、平成 24 年度にあつては再生医療製品にて最低限実施すべき事項を明確化した。ついで、非臨床試験 package の基本的考え方を提示するための具体例として心疾患領域に対象を絞り、脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いた細胞医薬品における急性毒性・安全性薬理試験併合試験での評価項目をリストアップし、*in vivo* 非臨床動物実験として実施した。

(平成 25 年度)

・再生細胞医療 CMC 評価 GD(Guidance) (先端財団・基盤研・京大再生研) 培地評価 GD 策定に寄与

ADMPC を用いた心不全治療細胞製剤の開発を case とし、製造工程で使用される培地組成の考え方として、可能な限り生物由来原料ではない安全性の保証された既知成分を配合変更するため、*biocomparability* 試験のあり方について検討を行った。この過程で、PAA 社の FBS の一部ロットが不適正に製造されていたことが判明、再生医療等審査部に情報提供を行った (先端財団)。

細胞を安定して培養するためには、まず使用する培地成分の生物活性を測定する必要がある。その維持培養あるいは分化誘導において汎用される試薬の一例として FGF-2 を取り上げ、熟練した研究者ではなく、経験の少ない技術員でも生物活性を測定できる方法を検証し、再現性が取れる評価法を策定した。また、この生物活性の評価法を用いて、保存方法についての考え方を検証できるような基礎データを得られることを検証した。(基盤研)。

FGF-2 の品質評価については、年度内に技術移転を完了し 2 機関による試験の検証結果を照合する。これによりその有用性を検証できると考えられる。またこのような手法は他の培地成分の検証にも有用である期待される (基盤研/再生研)。

現在再生研において、ヒト ES 細胞の臨床用バンク構築の実証実験が別事業としてすすめられている。本事業においては MF 登録を想定した文書作成のうち、生物由来原材料のうち代表的なものとしてトランスフェリンと FGF-2 についての文書作成を進め、これをより一般的なひな形にできるか検討を進めている。今後、本事業における人材交流を通じてその適切性の検証をすすめ、先端財団での事業に反映させるべく調整を行う (再生研)。

先端財団においては、脂肪組織由来多系統前駆細胞 (Adipose-tissue-derived Multi-lineage Progenitor cells: ADMPC) を用いた心不全治療細胞製剤の開発を case とし、可能な限り生物由来原料を用いない培養工程に変更すべく、基盤研 (古江) が開発した無血清培地と従

来の血清（FBS）含有培地との比較を行った。少なくとも ADMPC においては、当該無血清培地は増殖速度・分化能に関し FBS 含有血清に対して優位性を示しえず、FBS を使用せざるを得ないとの結論に至った。そこで、FBS 存在下培養での異種糖鎖抗原発現による投与後の細胞障害について検討、少なくとも ADMPC に関しては、異種糖鎖抗原の取り込みはあるものの細胞障害性は認めず、FBS の使用は否定されないことを明らかとした。平成 26 年度以降の ADMPC を用いる細胞製剤の展開にむけ、Passgae3 ADMPC を細胞として MF 登録すべく、再生研から情報共有を開始したところである（先端財団）。

・**非臨床試験 package 作成 GD**（先端財団）

ADMPC を用いた心不全治療細胞製剤の開発を case とし、平成 24 年 9 月 12 日 5 指針に整合性を取った非臨床試験仕様を策定、体内動態試験の手法についても検討を加えている。EU および FDA の再生医療等製品関連規制の動向と前述の結果を踏まえ、非臨床試験 package flow chart（私案）を作成し、平成 25 年 5 月 15 日の PMDA 科学委員会にて発表、規制当局への情報提供を行った。

（平成 26 年度）

・**再生細胞医療 CMC 評価 GL(Guideline)**（基盤研古江 G・京大再生研末盛 G）

ヒト ES/iPS 細胞など多能性幹細胞を用いた再生医療等製品等は、従来の医薬品とは異なり、無菌化処理ができないものを取り扱わねばならず、生きた細胞製品の特性を反映した合理的な品質管理を行う必要がある。また、ヒト多能性幹細胞から安定して分化細胞を得るためには、まず、未分化な多能性幹細胞を安定して培養する必要がある。いつでも期待する製品（細胞）が得られるように、ヒト ES/iPS 細胞のマスターバンク作成ならびに分化誘導過程において使用する培地成分などの品質も担保されることが望ましい。そのためには、ロット差の少ない安定した動物成分非利用培地を使用することが望ましい。そこで培地組成の考え方について検討を行っている。培地成分については、その成分の生物活性の評価とともに、安全性の確保を考える必要がある。

まず、ES/iPS 細胞の無血清培地に用いられる生物由来成分について組換えタンパク質や動物由来などのカテゴリーに分類し、安全性の判定をフローチャート化およびチェックリスト化した。その上で、アルブミンなど汎用される培地添加物のうち一般に入手可能なものをモデルとした分析を行った。さらに多能性幹細胞の維持培養あるいは分化誘導において汎用される試薬の一例として FGF-2 を取り上げ、熟練した研究者ではなく、経験の少ない技術員でも生物活性を測定できる方法を検証し、再現性が取れる評価法を策定した。また、この生物活性の評価法を用いて、保存方法についての考え方を検証できるような基礎データを得られることを検証した。異なる作業員、異なる研究機関において、FGF-2 の品質評価について検証結果を照会した。今後、未分

化マーカー発現を考慮した FGF-2 のユニットの算出法を決定していく。また、リコンビナントアルブミンについても検証を行い、提供元の違いを検出することができた。今後、トランスフェリンなど他の添加因子にも応用可能な共通したプロトコールに改良するとともに、評価結果を培地評価指標の根拠となるデータとして蓄積する。次に安全性の確保について検討を行った。アルブミン、トランスフェリン、bFGF を中心に実施した培地添加物の安全性判定では、一般に入手可能な範囲の情報では判断には不十分であり、そのままでは臨床利用に適さないとみられるケースが多々あることが明らかになった。情報の入手は基礎的開発段階にある研究者にとっては大きな負担であり、情報共有の促進が重要である。

これら経験を基盤に、培地選択・評価 GD に反映させ、提案を行う。

現在再生研において、ヒト ES 細胞の臨床用バンク構築の実証実験が別事業としてすすめられている。バンク化した臨床用ヒト ES 細胞を原薬登録するために必要な各種文書の整備をすすめ、品質管理基準の策定および検査技術の開発・バリデーションを進めた。原材料としての未分化細胞バンクについて、バンク構築以前の培養過程で用いられた異種動物由来成分の残存否定試験方法を確立した。また品質管理基準としてマーカー発現について暫定的に基準値を定めた。これらは幹細胞バンクのみならず、再生医療等製品一般での品質管理基準の標準化に寄与するものと考えられる。本事業においては MF 登録を想定した文書作成のうち、生物由来原材料のうち代表的なものとしてトランスフェリンと FGF-2 についての文書作成を進め、これをより一般的なひな形にできるか検討を進めている。今後、本事業における人材交流を通じてその適切性の検証をすすめ、医薬基盤研での事業に反映させるべく調整を行う（再生研）。

「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」GD 案のための WG 設置。

国際幹細胞バンキングイニシャティブ (ISCB) に、末盛、古江が参画した。国衛研・佐藤部長は意見交換を行った。臨床用に使用する細胞のストック作製の際に、必要な検査事項などをまとめ、各国のガイドラインなどをまとめ、コンセンサスを得たものを Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCB) Regenerative Medicine 10 (2s)1-44. 2015 として、発表した。これまでのこの事業における検討成果、国際 PTC、さらに H26 年度に新たに制定された法律を踏まえて、再生医療等製品の製造原料としての多能性幹細胞バンクの構築及びその品質管理が ICH の考えに沿っているか確認し、かつ、日本での運用に適した内容となるよう整理し、ガイダンスを提案するために、ワーキンググループを立ち上げた。ワーキンググループの有識者委員はヒト多能性幹細胞や再生医療分野の第一人者である青井貴之先生（神戸大学大学院医学研究科）、青山朋樹先生（京都大学大学院医学研究科）、阿久津英憲先生（国立成育医療研究センター） 中村幸夫先生（理化学

研究所バイオリソースセンター)、西田幸二先生(大阪大学大学院医学系研究科)に依頼し、国衛研佐藤陽治部長、安田智研究員、末盛、古江(事務局)より運営を行っている。第1回会議を11月に実施、ISCBI報告書案をもとに今後の議論のための論点整理を行った。

・**非臨床試験 package 作成 GD** (基盤研松山 G)

ADMP Cを用いた心不全治療細胞製剤の開発を case とし、平成24年9月12日5指針に整合性を取った非臨床試験仕様を策定、「重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」として第1私案を提供した。平成27年度においては、広くコメントを求め、バイアスのかからない公正公平な指標となるよう努める。これら経験と、平成25年度5月15日のPMDA科学委員会に提供した非臨床試験 package flow chart (私案)をベースに、平成26年度にあつては「再生医療等製品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方(第1私案)」を策定、提供した。ICH非臨床試験の実施時期に関するガイダンスをベースに、平成24年5指針の下位通知となるよう、平成24年5指針と整合性をとった。ついで、FDAの業界向けガイダンス「細胞および遺伝子治療治験薬に関する非臨床的評価ドラフトガイダンス」を参考にし、FDAガイダンスが科学的に catch up できていない部分、特に立体構築再生医療等製品と複数種の細胞を混合して製造する再生医療等製品についてを issue 出した。加えて、再生医療等製品の使用される臨床現場を想定し、再生医療等製品の投与・移植後の医薬品による活性維持の combination therapy や、リハビリについても言及した。

ADMP Cを用いた心不全治療細胞製剤の開発等を case として薬事戦略相談事前面談として戦確 P30、P31 を実施し、改定された生物由来原料基準で不都合はないことを確認した。P31-2 では、非臨床安全性にかかる issue を検討し、その過程で製造工程由来不純物の安全性の評価にかかる議論を行い、ICH-M7 の活用が有用であることの示唆をいただいた。これらを基盤に、「再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方(第1私案)」、「再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価フローチャート(第1私案)」を作成、提供した。

非臨床試験 package 作成 GD では、平成26年度末までに下記4つのガイダンス/ガイドラインを作成し、提供した。

1. 重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標
2. 再生医療等製品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方
3. 再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方
4. 再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価フローチャート

平成27年度においては、これら私案をたたき台として、広く意見を反映させ、規制当

局へ最終形として提供する。

(平成 27 年度)

・再生細胞医療 CMC 評価 GL(Guideline) (医薬健栄研古江 G・京大再生研末盛 G)

ヒト ES/iPS 細胞など多能性幹細胞を用いた再生医療等製品等は、従来の医薬品とは異なり、無菌化処理ができないものを取り扱わねばならず、生きた細胞製剤の特性を反映した合理的な品質管理を行う必要がある。また、ヒト多能性幹細胞から安定して分化細胞を得るためには、まず、未分化な多能性幹細胞を安定して培養する必要がある。いつでも期待する製品（細胞）が得られるように、ヒト ES/iPS 細胞のマスターバンク作成ならびに分化誘導過程において使用する培地成分などの品質も担保されることが望ましい。そのためには、ロット差の少ない安定した動物成分非利用培地を使用することが望ましい。そこで培地組成の考え方について検討を行っている。培地成分については、その成分の生物活性の評価とともに、安全性の確保を考える必要がある。

動物細胞非利用培地組成の考え方・評価指標、ならびにその際の細胞培養 (Good Cell Culture Practice) についての考え方は、下記で検討している「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」GD 案をもとに、齟齬がないように検討を行っている。

まず、ES/iPS 細胞の無血清培地に用いられる生物由来成分について組換えタンパク質や動物由来などのカテゴリーに分類し、安全性の判定をフローチャート化およびチェックリスト化した。その上で、アルブミンなど汎用される培地添加物のうち一般に入手可能なものをモデルとした分析を行った。さらに多能性幹細胞の維持培養あるいは分化誘導において汎用される試薬の一例として FGF-2 を取り上げ、熟練した研究者ではなく、経験の少ない技術員でも生物活性を測定できる方法を検証し、再現性が取れる評価法を策定した。H27 年度はより実践的な評価方法の検証のため、従来の研究用の FGF に加え医薬品として販売されている FGF についてその生物活性評価を実施した。これに加えて、WHO 標準物質として供給されている FGF を導入して生物活性の比較解析を行った。この結果から、未分化マーカー発現を考慮した FGF-2 のユニットの算出法を決定していく予定である。

次に安全性の確保について検討を行った。アルブミン、トランスフェリン、bFGF を中心に実施した培地添加物の安全性判定では、一般に入手可能な範囲の情報では判断には不十分であり、そのままでは臨床利用に適さないとみられるケースが多々あることが明らかになった。情報の入手は基礎的開発段階にある研究者にとっては大きな負担であり、情報共有の促進が重要である。これら経験を基盤に、培地選択・評価 GD に反映させ、提案を行う。

現在京都大学再生医科学研究所において、ヒト ES 細胞の臨床用バンク構築の実証実験が別事業として進められている。バンク化した臨床用ヒト ES 細胞を原薬登録するた

めに必要な各種文書の整備を進め、品質管理基準の策定および検査技術の開発・バリデーションを進めた。原材料としての未分化細胞バンクについて、バンク構築以前の培養過程で用いられた異種動物由来成分の残存否定試験方法を確立した。また品質管理基準としてマーカー発現について暫定的に基準値を定めた。これらは幹細胞バンクのみならず、再生医療等製品一般での品質管理基準の標準化に寄与するものと考えられる。本事業においてはMF登録を想定した文書作成のうち、生物由来原材料のうち代表的なものとしてトランスフェリンとFGF-2についての文書作成を進め、これをより一般的なひな形にできるか検討を進めている。今後、本事業における人材交流を通じてその適切性の検証を進め、医薬基盤・健康・栄養研究所での事業に反映させるべく調整を行う（再生研）。

「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」GD案のためのWG設置。

これまでの本事業における検討成果、H26年度に発表した国際幹細胞バンキングイニシアティブ（ISCBI）による臨床用に使用する細胞のストック作製の際に必要な検査事項などをまとめたPoints to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI) Regenerative Medicine 10 (2s)1-44. 2015 およびH26年度に新たに制定された法律を踏まえて、再生医療等製品の製造原料としての多能性幹細胞バンクの構築およびその品質管理がICHの考えに沿っているか確認し、かつ、日本での運用に適した内容となるよう整理し、ガイダンスを提案するために、H26年度にWGを立ち上げ、H27年度も継続して議論を進めた。WGの有識者委員はヒト多能性幹細胞や再生医療分野の第一人者である青井貴之先生（神戸大学大学院医学研究科）、青山朋樹先生（京都大学大学院医学研究科）、阿久津英憲先生（国立成育医療研究センター）、中村幸夫先生（理化学研究所バイオリソースセンター）、西田幸二先生（大阪大学大学院医学系研究科）に依頼し、佐藤陽治部長（国立医薬品食品衛生研究所（以下「国衛研」という。）、安田智研究員（国衛研）、末盛博文准教授（再生研）、古江美保研究リーダー（医薬健栄研）が事務局となり運営を行っている。第2回、第3回会議を6月、7月に実施、ISCBI・PTCをもとに従来の指針を踏まえながら、国内での運営における問題点と提案を分担し、列挙した。第4回会議を10月に開催し、内容、掲載事項について確認をおこなった。いずれの会にも、河西正樹審査官（(独) 医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）再生医療等審査部）にご出席いただき、ご指導、意見交換を行った。これらの議論を受けて、GD案/ PTC案のドラフトをまとめた。

動物細胞非利用培地組成の考え方・評価指標、ならびにその際の細胞培養(Good Cell Culture Practice)についての考え方の提案

WHO標準物質を含めた解析結果の検討を行い、上記PTCを踏まえて、河西正樹審査

官（PMDA 再生医療等審査部）にご指導、意見交換を行いながら、原案を作成した。今後、有識者との意見交換を行い、改訂、公開の方法/形式などを検討する。

・**非臨床試験 package 作成 GD**（医薬健栄研松山 G）

ADMPC を用いた心筋梗塞適応経動脈的投与治療細胞製剤の開発を case とし、平成 24 年 9 月 12 日 5 指針に整合性を取った非臨床試験仕様を策定し、平成 26 年度に作成した「重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標（第 1 試案）」をもとに、5 回の WG を経て第 8 試案を作成した。WG メンバーとして、PMDA 審査経験者の大阪大学岡田講師および北海道大学荒戸教授、循環器内科医の慶応大学藤田講師、心臓血管外科医の大阪大学宮川准教授、神戸大学青井教授、京都府立医科大学今井講師および医薬健栄研松山部長、オブザーバーとして PMDA 河西審査官にて議論を行った。適応症を心筋梗塞とする場合、急性心筋梗塞と慢性心筋梗塞があり、期待される Mode of Action は異なることから、平成 28 年度においてはそれら違いを明確化させ、関連団体に意見聴取を行うこととしている。なお、本評価指標の作成にあたっては、ADMPC を用いた心不全治療細胞製剤の開発を case として行った薬事戦略相談対面助言戦確 P31-2 および P31-3 での PMDA との議論が反映された。

（平成 28 年度）

・**再生医療 CMC 評価 GD(Guidance)**（医薬健栄研古江 G・京大・国衛研）

本事業に関連して、平成 26 年度に出版された論文（Points to consider in the development of seed stocks of pluripotent stem cells for clinical applications: International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI) Regenerative Medicine 10 (2s)1-44. 2015）および安全確保法、薬機法と関連通知等を踏まえ、再生医療等製品の製造原料としての多能性幹細胞の品質について、日本での運用に適したガイダンスを提案するため、WG を設置し日本版 PTC 作製を目指して論点整理を進めてきた。ワーキンググループの有識者委員として、ヒト多能性幹細胞や再生医療分野の第一人者である青井貴之先生（神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科）、青山朋樹先生（京都大学大学院医学研究科）、阿久津英憲先生（国立成育医療研究センター）、中村幸夫先生（理化学研究所バイオリソースセンター）、西田幸二先生（大阪大学大学院医学系研究科）の参加を得、運営は国衛研佐藤陽治部長、安田智室長、末盛、古江（事務局）が行った。ISCBI・PTC をもとに従来の指針の指針を踏まえながら、国内での運営における問題点と提案を分担し、列挙した。WG 会議を 6 月、9 月に実施し出された意見をもとにドラフト案をまとめた上で第 5 回会議を 11 月に開催し、内容や記載方法について確認を行った。いずれの会合にも、河西正樹審査専門員（（独）医薬品医療機器総合機構再生医療等審査部）にご出席いただき、ご指導、意見交換を行った。これらの議論を受けて作成した PTC の最終案について、一般

社団法人再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)、日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)、製薬協の関連委員会、日本再生医療学会に、情報を提供し、各団体の会員を対象に意見の聴取を依頼した。送られた意見に基づき、「再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点 (案)」をまとめた。

動物細胞非利用培地組成の考え方・評価指標、ならびにその際の細胞培養 (Good Cell Culture Practice) についての考え方の提案 (医薬健栄研古江 G・京大再生研末盛 G)

上記 PTC を踏まえて、GCCP の原案を 27 年度までに作成・報告している。28 年度は本 GCCP 案の有用性を確認するため、これに基づいて FGF-2 活性の測定を実施し、論文投稿を準備中である (査読あり、投稿料無料)。

今後は関連学会等を通じて多能性幹細胞を用いる再生医療等製品製造にかかわる者への広報に努める。

・**非臨床試験 package 作成 GD** (医薬健栄研松山 G)

ADMPC を用いた心筋梗塞適応経冠動脈的投与治療細胞製剤の開発を case とし、平成 24 年 9 月 12 日 5 指針 (薬食発第 0912006 号) に整合性を取った非臨床試験仕様を策定し、「重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」をもとに全 9 回の WG による意見交換・議論を重ね、練り上げた試案を 5 団体・学会 (一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)、日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)、日本再生医療学会、日本循環器学会) に公表し、意見募集を行った。平成 29 年 1 月に厚生労働省にてパブリックコメントが実施され、同年 3 月 1 日に評価指標として公表 (薬生機発 0301 第 1 号) された。この WG のメンバーは、PMDA 審査経験者の岡田潔講師 (大阪大学医学部附属病院) および荒戸照世教授 (北海道大学大学院医学研究科)、循環器内科医の藤田淳講師 (慶應義塾大学医学部)、心臓血管外科医の宮川繁准教授 (大阪大学大学院医学系研究科)、青井貴之教授 (神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)、今井浩二郎講師 (京都府立医科大学大学院医学研究科) 並びに医薬健栄研松山である。オブザーバーとして PMDA 河西審査専門員に加わって頂いた。

心筋梗塞を適応とする評価指標の作成の終点が見えたことから、肝硬変症に対する経血管的投与細胞製剤の評価指標「肝硬変を適応症とする経血管的投与再生医療等製品 (ヒト細胞加工製品) に関する評価指標」を策定すべく WG を再構成した。メンバーは、岡田潔講師 (大阪大学医学部附属病院)、荒戸照世教授 (北海道大学大学院医学研究科)、藤田淳講師 (慶應義塾大学医学部)、高見太郎講師 (山口大学大学院医学系研究科)、青井貴之教授 (神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)、今井浩二郎講師 (京都府立医科大学大学院医学研究科) および医薬健栄研松山である。同じくオブザーバーとして PMDA 河西審査専門員に加わって頂き、3 回の WG を開催し意見交

換・議論を重ね初稿を作成し、現在 PMDA に送付を行っている。

(2) ガイドライン等の策定

(平成 24 年度)

ガイドライン等の策定に必要な情報を、実験等により取得しており、平成 24 年度においてガイドライン等の策定には至らなかった。

(平成 25 年度)

ガイドライン等の策定に必要な情報を、実験等により取得しており、平成 25 年度においてガイドライン等の策定には至らなかった。

(平成 26 年度)

再生医療 CMC 評価 GD (Guidance)

「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」GD 案のための WG 設置。第 1 回会議 11 月に実施、ISCBI 報告書案をもとに今後の議論のための論点整理を行った。

(有識者委員)

青井貴之先生 (神戸大学大学院医学研究科)

青山朋樹先生 (京都大学大学院医学研究科)

阿久津英憲先生 (国立成育医療研究センター)

中村幸夫先生 (理化学研究所バイオリソースセンター)

西田幸二先生 (大阪大学大学院医学系研究科)

(事務局)

佐藤陽治部長 (国立医薬品食品衛生研究所)

安田智室長 (国立医薬品食品衛生研究所)

末盛博文准教授 (京都大学再生医科学研究所)

古江美保研究リーダー (医薬基盤研究所)

非臨床試験 package 作成 GD

平成 26 年度末までに下記 4 つのガイダンス/ガイドラインを作成し、提供した。

1. 重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標
2. 再生医療等製品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床試験の実施にかかる基本的考え方
3. 再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価にかかる基本的考え方
4. 再生医療等製品における工程由来不純物の安全性評価フローチャート

(平成 27 年度)

再生医療 CMC 評価 GD (Guidance)

平成 26 年度に続き、第 2 回、第 3 回会議を 6 月、7 月に実施、ISCBI・PTC をもとに従来の指針を踏まえながら、国内での運営における問題点と提案を分担し、列挙した。第 4 回会議を 10 月に開催し、内容、掲載事項について確認をおこなった。河西正樹審査官（(独)医薬品医療機器総合機構 再生医療等審査部）にご出席いただき、ご指導、意見交換を行った。これらの議論を受けて、GD 案/ PTC 案のドラフトをまとめた。

(有識者委員)

青井貴之先生（神戸大学大学院医学研究科）

青山朋樹先生（京都大学大学院医学研究科）

阿久津英憲先生（国立成育医療研究センター）

中村幸夫先生（理化学研究所バイオリソースセンター）

西田幸二先生（大阪大学大学院医学系研究科）

(オブザーバー)

河西正樹審査官（(独)医薬品医療機器総合機構）

(事務局)

佐藤陽治部長（国立医薬品食品衛生研究所）

安田智室長（国立医薬品食品衛生研究所）

末盛博文准教授（京都大学再生医科学研究所）

古江美保研究リーダー（医薬基盤・健康・栄養研究所）

非臨床試験 package 作成 GD

平成 26 年度に作成した「重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標（第 1 試案）」をもとに、5 回の WG を経て第 8 試案を作成した。

(有識者委員)

岡田潔講師（大阪大学医学部附属病院）

荒戸照世教授（北海道大学大学院医学研究科）

藤田淳講師（慶應義塾大学医学部）

宮川繁准教授（大阪大学大学院医学系研究科）

青井貴之教授（神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科）

今井浩二郎講師（京都府立医科大学大学院医学研究科）

松山晃文部長（医薬基盤・健康・栄養研究所）

(オブザーバー)

河西正樹審査官 ((独) 医薬品医療機器総合機構)

(平成 28 年度)

再生医療 CMC 評価 GD (Guidance)

27 年度に続き、WG 会議を 6 月、9 月に実施し出された意見をもとにドラフト案をまとめた上で第 5 回会議を 11 月に開催し、内容や記載方法について確認を行った。これらの議論を受けて作成した PTC の最終案について、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)、日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)、製薬協の関連委員会、日本再生医療学会に、情報を提供し、各団体の会員を対象に意見の聴取を依頼した。送られた意見に基づき、「**再生医療等製品の原材料としての同種ヒト多能性幹細胞の品質についての留意点 (案)**」をまとめた。【別添資料 1】

(有識者委員)

青井貴之先生 (神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科)

青山朋樹先生 (京都大学大学院医学研究科)

阿久津英憲先生 (国立成育医療研究センター)

中村幸夫先生 (理化学研究所バイオリソースセンター)

西田幸二先生 (大阪大学大学院医学系研究科)

(オブザーバー)

河西正樹審査官 ((独) 医薬品医療機器総合機構)

(事務局)

佐藤陽治部長 (国立医薬品食品衛生研究所)

安田智室長 (国立医薬品食品衛生研究所)

末盛博文准教授 (京都大学再生医科学研究所)

古江美保研究リーダー (医薬基盤・健康・栄養研究所)

非臨床試験 package 作成 GD

重症心不全細胞治療用細胞懸濁経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」をもとに全 9 回の WG による意見交換・議論を重ね、練り上げた試案を 5 団体・学会 (一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)、日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)、日本再生医療学会、日本循環器学会) に公表し、意見募集を行った。

平成 29 年 1 月に厚生労働省にてパブリックコメントが実施され、同年 3 月 1 日に評価指標として公表 (薬生機発 0301 第 1 号) された。

**経冠動脈的投与再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）に関する評価指標
（薬生機発 0301 第 1 号）【別添資料 2】**

（有識者委員）

岡田潔講師（大阪大学医学部附属病院）

荒戸照世教授（北海道大学大学院医学研究科）

藤田淳講師（慶應義塾大学医学部）

宮川繁准教授（大阪大学大学院医学系研究科）

青井貴之教授（神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科）

今井浩二郎講師（京都府立医科大学大学院医学研究科）

松山晃文部長（医薬基盤・健康・栄養研究所）

（オブザーバー）

河西正樹審査官（（独）医薬品医療機器総合機構）

また、心筋梗塞を適応とする評価指標の作成の終点が見えたことから、肝硬変症に対する経血管的投与細胞製剤の評価指標「肝硬変を適応症とする経血管的投与再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）に関する評価指標」を策定すべく WG を再構成した。3 回の WG を開催し意見交換・議論を重ね初稿を作成、現在 PMDA に送付を行っている。

肝硬変を適応症とする経血管的投与再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）に関する評価指標（案）【別添資料 3】

（有識者委員）

岡田潔講師（大阪大学医学部附属病院）

荒戸照世教授（北海道大学大学院医学研究科）

藤田淳講師（慶應義塾大学医学部）

高見太郎講師（山口大学大学院医学系研究科）

青井貴之教授（神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科）

今井浩二郎講師（京都府立医科大学大学院医学研究科）

松山晃文部長（医薬基盤・健康・栄養研究所）

（オブザーバー）

河西正樹審査官（（独）医薬品医療機器総合機構）

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)

(組織体制)

(公財) 先端医療振興財団：松山 晃文・大倉 華雪

再生細胞医療 CMC 評価 guidance

- スコア方式による培地リスク予測 GL 策定に寄与

非臨床試験 package guidance 作成

(独) 医薬基盤研：古江-楠田 美保・京都大学再生医科学研究所：末盛 博文

再生細胞医療 CMC 評価 guidance

- 動物細胞を利用しない培地組成の考え方・評価指標 guidance 策定に寄与
- 非侵襲・非破壊的細胞品質管理 guidance 策定に寄与

(平成 25 年度)

(組織体制)

(公財) 先端医療振興財団：松山 晃文・大倉 華雪

再生細胞医療 CMC 評価 guidance

- 非臨床試験 package flow chart (私案) の規制当局への情報提供

非臨床試験 package guidance 作成

(独) 医薬基盤研：古江-楠田 美保・京都大学再生医科学研究所：末盛 博文

再生細胞医療 CMC 評価 guidance

- 動物細胞を利用しない培地組成の考え方・評価指標 guidance 策定に寄与
- 品質管理 guidance 策定に寄与

(平成 26 年度)

(組織体制)

研究代表者：松山晃文

((独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長心得)

担当：非臨床試験 package GL・体性幹細胞

分担研究者：古江-楠田美保

((独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部ヒト幹細胞研究室 研究リーダー)

担当：再生医療等製品原材料の品質・iPS 細胞

同：末盛博文

(京都大学再生医科学研究所 准教授)

担当：再生医療等製品原材料の品質・ES 細胞

人事交流派遣者：高田のぞみ

((独) 医薬基盤研究所 難治性疾患治療開発・支援室 研究員)

派遣先責任者：佐藤陽治 (国立食品衛生研究所再生医療等製品部 部長)

人事交流者：嶽北和宏 ((独) 医薬品医療機器総合機構 再生医療等審査部 審査員)

※採択時は先端医療振興財団。平成 26 年度からは独立行政法人医薬基盤研究所に、平成 27 年度からは国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に変更

(平成 27 年度)

(組織体制)

研究代表者：松山晃文

(医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部長)

担当：非臨床試験 package GL・体性幹細胞

分担研究者：古江・楠田美保

(医薬基盤・健康・栄養研究所 ヒト幹細胞研究室 研究リーダー)

担当：再生医療等製品原材料の品質・iPS 細胞

同：末盛博文

(京都大学再生医科学研究所 准教授)

担当：再生医療等製品原材料の品質・ES 細胞

人事交流派遣者：高田のぞみ・添田麻由実・松山さと子

(医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患治療開発・支援室 研究員)

派遣先責任者：佐藤陽治 (国立食品衛生研究所再生医療等製品部 部長)

人事交流者：嶽北和宏 ((独) 医薬品医療機器総合機構 再生医療等審査部 審査員)

※採択時は先端医療振興財団。平成 26 年度からは独立行政法人医薬基盤研究所に、平成 27 年度からは国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所に変更

(平成 28 年度)

(組織体制)

研究代表者：松山晃文

(医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源部長)

担当：非臨床試験package・体性幹細胞

分担研究者：古江・楠田美保

(医薬基盤・健康・栄養研究所 ヒト幹細胞研究室研究リーダー)

担当：再生医療等製品原材料の品質・iPS細胞

同：末盛博文

(京都大学再生医科学研究所准教授)

担当：再生医療等製品原材料の品質・ES細胞

人事交流派遣者：松山さと子

(医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患治療開発・支援室)

派遣先責任者：佐藤陽治 (国立食品衛生研究所再生・細胞医療製品部 部長)

人事交流者：河西正樹 ((独) 医薬品医療機器総合機構再生医療等審査部審査員)

(2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

(人事交流の状況)

PMDA→先端財団

水田浩之 (倫理安全課勤務 常勤 H24.4～)・嶽北和宏 (月 1 回 H24.10～)

PMDA→基盤研・再生研

培養講習会・培養見学会 (H25～予定)

基盤研・再生研・先端財団→PMDA

古江美保・末盛博文・松山晃文 (勉強会月 1 回 H24.12～)

先端財団→NIHS

高田のぞみ (先端財団雇用 NIHS 勤務 H24.9～)

先端財団→基盤研

嵯峨礼美 (財団から基盤研に研修 H25.1～)

(勉強会)

平成 24 年 12 月 11 日「海外におけるヒト幹細胞研究の現状について」(独)医薬基盤研究所 古江一楠田美保

平成 25 年 1 月 8 日「ドナースクリーニングと胚の安全性」京大再生研 末盛博文

平成 25 年 3 月 1 日「脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる再生医療の実現を目指して-Digital-PCR を用いる Biocomparability 試験の試み」(公財)先端医療振興財団 松山晃文

平成 24 年度にあつては、PMDA から嶽北審査官の派遣を受け、特に品質管理にむけた生物由来原料基準適合性にかかる指導をうけた。一方、PMDA に対しては、研究者が出向き最新の科学的知見を共有した。また、NIHS (遺伝子細胞医薬品部 佐藤陽治部長) に研究者 (高田のぞみ) を派遣し、非臨床試験パッケージ構築を開始した。

(平成 25 年度)

(人事交流の状況)

PMDA→先端財団

水田浩之（倫理安全課勤務 常勤 H24.4～）・嶽北和宏（月 1 回 H24.10～）

PMDA→基盤研・再生研

培養講習会・培養見学会（H25～予定）

先端財団→NIHS

高田のぞみ（先端財団雇用 NIHS 勤務 H24.9～）

先端財団→NIHS

中島啓行（先端財団雇用 NIHS 勤務 H25.4～）

（勉強会）

平成 25 年 10 月 23 日「非臨床試験の考え方について」先端医療振興財団 松山晃文

平成 26 年 2 月 17 日「細胞培養とその技術の標準化について」医薬基盤研究所 古江一楠田美保

平成 25 年 12 月 11 日「細胞製品の恒常性の確保について」京大再生研 末盛博文

平成 26 年 3 月 18 日「PCR（NAT）法を用いた新規体内動態試験法開発の試み」

先端医療振興財団 松山晃文

（その他）

平成 26 年 2 月 5、6 日 細胞培養トレーニングの見学（日本組織培養学会・細胞培養基盤技術コース II、品質管理と毒性試験）：PMDA 再生医療製品等審査部から奥田大樹主任の見学・意見交換

平成 26 年 2 月 25、26 日 細胞培養トレーニング（日本組織培養学会・細胞培養基盤技術コース I の内容、培養の基本操作）：PMDA レギュラトリーサイエンス推進部から丈達泰史部長の来所・受講（独）医薬基盤研究所にて。指導は、古江一楠田美保、末盛博文

平成 25 年度にあつては、PMDA から嶽北審査官の派遣を受け、特に品質管理にむけた生物由来原料基準適合性にかかる指導をうけた。一方、PMDA に対しては、研究者が出向き最新の科学的知見を共有した。また、NIHS（遺伝子細胞医薬品部 佐藤陽治部長）に研究者（高田のぞみ・中島啓行）を派遣し、非臨床試験パッケージ構築を開始した。

（平成 26 年度）

（人事交流の状況）

PMDA→（独）医薬基盤研究所

嶽北和宏（月 1 回 H24.10～）

（独）医薬基盤研究所→NIHS

高田のぞみ（（独）医薬基盤研究所雇用 NIHS 勤務 H24.9～）

(勉強会)

平成 26 年 11 月 20 日「再生医療等製品における心筋傷害性評価における pitfall」医薬基盤研究所 松山晃文

平成 27 年 1 月 13 日 「セルバンク、最終製品の品質管理としての遺伝子解析とその評価についての論点整理」京大再生研 末盛博文

平成 27 年 3 月 5 日「高い再現性を目指した細胞の培養方法」医薬基盤研究所 古江一楠 田美保

平成 26 年度にあつては、PMDA から嶽北審査官の派遣を受け、特に重症心不全を適応症とする経冠動脈投与細胞製剤のガイドライン策定にむけた指導をうけた。一方、PMDA に対しては、研究者が出向き最新の科学的知見を共有した。

加えて、NIHS (遺伝子細胞医薬品部 佐藤陽治部長) に研究者 (高田のぞみ) を派遣し、非臨床試験パッケージ構築を開始した。

(平成 27 年度)

(人事交流の状況)

PMDA→医薬基盤・健康・栄養研究所

嶽北和宏 (月 1 回 H24.10~H27.3)

河西正樹 (月 1 回程度 WG に参加 H27.4~)

医薬基盤・健康・栄養研究所→NIHS

高田のぞみ (医薬基盤・健康・栄養研究所雇用 NIHS 勤務 H24.9~)

松山さと子 (医薬基盤・健康・栄養研究所雇用 NIHS 勤務 H27.4~)

添田麻由実 (医薬基盤・健康・栄養研究所雇用 NIHS 勤務 H27.4~)

平成 27 年度にあつては、PMDA から河西正樹審査官の派遣を受け、特に心筋梗塞を適応症とする経冠動脈投与細胞製剤のガイドライン策定にむけた指導をうけた。

加えて、国衛研 (遺伝子細胞医薬品部 佐藤陽治部長) に研究者 (高田のぞみ・添田麻由実・松山さと子) を派遣し、再生医療等製品の品質試験の設定にかかる基礎検討、ならびに非臨床試験パッケージ構築を開始した。

PMDA への人材派遣者とし、宇野毅を選定し、派遣可能であるか伺いをたてたが派遣には至らなかった。

(平成 28 年度)

(人事交流の状況)

PMDA→医薬基盤・健康・栄養研究所

河西正樹 (月 1 回程度 WG に参加 H27.4~)

医薬基盤・健康・栄養研究所→NIHS

松山さと子 (医薬基盤・健康・栄養研究所雇用 NIHS 勤務 H27.4~)

(勉強会)

平成 28 年 10 月 4 日「ヒト多能性幹細胞のシードストックにおける品質管理について」京大再生研 末盛博文

平成 28 年 10 月 4 日「日本における Good Cell Culture Practice を目指した「細胞培養における基本原則」」医薬健栄研 古江-楠田美保

平成 28 年 10 月 4 日「再生医学は創薬をどうかえていくか」医薬健栄研 松山晃文

平成 28 年度にあつては、松山さと子技術補助員が、医薬基盤・健康・栄養研究所松山 G から国立医薬品食品衛生研究所に派遣されており、ヒト幹細胞加工製品中の不死化細胞を検出する細胞増殖特性評価試験等の開発を行った。

4. その他（論文等を含む）

1. Okura H and Matsuyama A. History of Development and Regulations for Regenerative Medicines in Japan. J Stem Cell Res Ther. 2017. 7:1.
2. Shudo Y, Miyagawa S, Okura H, Fukushima S, Saito A, Kawaguchi N, Matsuura N, Toda K, Sakaguchi T, Nishi H, Yoshikawa Y, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. Adipose tissue derived multilineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a porcine model of ischemic cardiomyopathy. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2017 Feb;36(2):237-239.
3. Yanagihara K, Liu Y, Kanie K, Okamura M, Hirata M, Fukuda T, Suga M, Nikawa H, Kato R, Furue MK. Prediction of differentiation tendency toward hepatocytes from gene expression in undifferentiated human pluripotent stem cells. Stem cells and development (in press)
4. Hasebe-Takada N. Yoji Sato Y. Application of cell growth analysis to the quality assessment of human cell-processed therapeutic products as a testing method for immortalized cellular impurities. Regenerative Therapy 2016, pp. 49-54
5. Okura H and Matsuyama A. Current available rapid microbial tests for translational medicine. Translational Biomedicine. 2016, 7:3.
6. Okura H and Matsuyama A. Regulatory aspect of pre-clinical studies for regenerative medicine. Translational Medicine. 2016, 6:4.
7. Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, Kitano J, Nakano S, Tsujimoto Y, Nakamura S, Ueno M, Hagiya M, Hamuro J, Matsuyama A, Suzuki S, Shiina T, Kinoshita S, Koizumi N. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. Sci Rep. 2016 May 18;6:26113.
8. Suga M, Tachikawa S, Tateyama D, Ohnuma K, Furue MK.
Imaging-cytometry revealed spatial heterogeneities of marker expression in

- undifferentiated human pluripotent stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2016 Aug 29. doi: 10.1007/s11626-016-0084-3
9. Kato R, Matsumoto M, Sasaki H, Joto R, Okada M, Ikeda Y, Kanie K, Suga M, Kinehara M, Yanagihara K, Liu Y, Yamada KU, Fukuda T, Kii H, Uozumi T, Honda H, Kiyota Y and Furue MK.
Parametric analysis of colony morphology of non-labelled live human pluripotent stem cells for cell quality control. *Scientific Reports.* 2016 September 06. doi:10.1038/srep34009
 10. Hayashi Y & Furue MK. Biological Effects of Culture Substrates on Human Pluripotent Stem Cells *Stem Cells International.* 2016 July 4. doi: 10.1155/2016/5380560
 11. Hayashi Y & Furue MK. Biological Effects of Culture Substrates on Human Pluripotent Stem Cells *Stem Cells International.* 2016 July 4. doi: 10.1155/2016/5380560
 12. Suga M, Hayashi Y, Furue MK. In Vitro Models of Cranial Neural Crest Development toward Toxicity Tests: Frog, Mouse and Human. *Oral Dis.* 2016 Jun 14. doi: 10.1111/odi.12523.
 13. Kanayasu-Toyoda T, Tanaka T, Ishii-Watabe A, Kitagawa H, Matsuyama A, Uchida E, Yamaguchi T. Cell-surface MMP-9 protein is a novel functional marker to identify and separate pro-angiogenic cells from early endothelial progenitor cells derived from CD133+ cells. *Stem Cells.* 2016 May;34(5):1251-62.
 14. Okura H, Morita M, Fujita M, Naba K, Hasebe-Takada N, Ichinose A, Matsuyama A. Spermine Treated-Adipose Tissue-Derived Multi-Lineage Progenitor Cells Improve Left Ventricular Dysfunction in a Swine Model of Chronic Myocardial Infarction. *J Stem Cell Res Ther.* 2016. 6:2
 15. Okura, H. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in non-alcoholic fatty liver disease. *Proceedings of Bio-processing and Biotechnology Congress.*
 16. Okura H, Takada N, Morita M, Fujita M, Naba K, Ichinose A, Matsuyama A Allogeneic spermine treated-ADMPCs improve left ventricular dysfunction in a swine chronic MI model. *Proceedings of the 11th International Congress on Coronary Artery Disease.* 2015.
 17. Mizuno M, Katano H, Otabe K, Komori K, Matsumoto Y, Fujii S, Ozeki N, Tsuji K, Koga H, Muneta T, Matsuyama A, Sekiya I. Platelet derived growth factor (PDGF) -AA/AB in human serum are potential indicators of the proliferative capacity of human synovial mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy.* 2015.

2015 Dec 10;6(1):243.

18. Hayakawa T, Aoi T, Bravery C, Hoogendoorn K, Knezevic I, Koga J, Maeda D, Matsuyama A, McBlane J, Morio T, Petricciani J, Rao M, Ridgway A, Sato D, Sato Y, Stacey G, Sakamoto N, Trouvin JH, Umezawa A, Yamato M, Yano K, Yokote H, Yoshimatsu K, Zorzi-Morre P. Report of the international conference on regulatory endeavors towards the sound development of human cell therapy products. *Biologicals*. 2015 Sep;43(5):283-97
19. Sawada K, Takedachi M, Yamamoto S, Morimoto C, Ozasa M, Iwayama T, Lee CM, Okura H, Matsuyama A, Kitamura M, Murakami S. Trophic factors from adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells promote cytodifferentiation of periodontal ligament cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Aug 14;464(1):299-305
20. Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*. 2015 Mar;43(2):146-9.
21. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human somatic stem cells, *Regenerative Therapy* 1, 2015 Dec 57–69
22. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human somatic stem cells. *Regenerative Therapy* 1, 2015 Dec ,70–80
23. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, 2015 Dec, 81–94
24. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, 2015 Dec, 81–94
25. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of human embryonic stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, 2015 Dec, 109–122

和文業績

1. 松山晃文 再生医療実現にむけた課題 BioClinica
2. 大倉華雪・松山晃文 脂肪組織由来細胞を用いる冠動脈疾患治療戦略 日本臨床
3. 松山晃文 「幹細胞研究」 医事法辞典
4. 松山晃文 「クローン技術」 医事法辞典
5. 松山晃文 「ヒト胚研究」 医事法辞典
6. 松山晃文 「生命科学」 医事法辞典
7. 松山晃文 「テロメア仮説」 医事法辞典
8. 松山晃文 「先進医療」 医事法辞典
9. 松山晃文 再生医療 2.0 再生医療（オピニオン）
10. 大倉華雪 松山晃文 新 GMP 微生物検査法 第 3 版 株式会社じほう 第IV編 新しい試験法 第 22 章 微生物迅速試験法の実際 pp555-561
11. 古江一楠田美保, 福田 隆之, 林 洋平(2016). “細胞培養の基礎知識と細胞培養基材の利用・開発の留意点 第 3 章 培養手法と培地について” 株式会社 情報機構 pp:29-39
12. 古江一楠田美保 (2016). “本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その 11 無血清培養、できていますか？.” Pharm tech Japan 32(6)pp:73-78
13. 古江一楠田美保 (2016). “本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その 10 正しい培地を注文していますか？.” Pharm tech Japan 32(5)pp:55-58
14. 古江一楠田美保 (2016). “本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その 9 細胞数を本当に数えていますか？.” Pharm tech Japan 32(4):pp95-99
15. 古江一楠田美保 (2016). “本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その 8 細胞を本当に見えていますか？ .” Pharm tech Japan 32(3):pp99-103
16. 松山晃文: 非臨床安全性試験, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 311
17. 松山晃文: 造腫瘍性試験, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 311-312
18. 松山晃文: 効力又は性能を裏付ける試験, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 312
19. 松山晃文: 体内動態, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 312-313
20. 松山晃文: 臨床試験, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 313
21. 松山晃文: 製造販売承認, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 314
22. 松山晃文: 市販後調査, 「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015: (17) 314-315

23. 松山晃文：ミニマム・コンセンサス・パッケージ，「再生医療用語ハンドブック」メディカルトリビューン 2015：(17) 315
24. 古江-楠田美保、(2015) 第4章 細胞培養技術 「再生医療のための細胞製造ハンドブック」シーエムシー出版 pp35-44
25. 古江 - 楠田美保. (2016). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その7. 細胞倍加時間って何？PHARM TECH JAPAN. 32(1):pp 95-100.
26. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その6. 細胞をうまく解凍できますか？PHARM TECH JAPAN. 31(15):pp 61-64.
27. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その5. 細胞をうまく凍結できますか？PHARM TECH JAPAN. 31(14): pp51-53.
28. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その4. ピペットの個包装を正しく開封していますか？PHARM TECH JAPAN. 31(11): pp59-62.
29. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その3. ベンチをアレンジしていますか？PHARM TECH JAPAN. 31(10): pp67-69.
30. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その2. あなたも細胞を混ぜてませんか？PHARM TECH JAPAN. 31(8):pp 37-40.
31. 古江 - 楠田美保. (2015). 本当に知ってる？正しい細胞培養の手法 その1. トリプシン、正しく使えてますか？PHARM TECH JAPAN. 31(6): pp89-91.

学会発表（国外）

1. Okura, H and Matsuyama A. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in non-alcoholic fatty liver disease. Proceedings of Bio-processing and Biotechnology Congress. July 29. 2016 Berlin, Germany (招請講演)
2. Okura H et al. in situ reprogrammed spermine treated-adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a swine chronic myocardial infarction model. American Heart Association Scientific Session 2012 Nov3-7
3. Okura H et al. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in non-alcoholic fatty liver disease Bridging the MOA and the POC for clinical application -in case study. ISSCR Stockholm Sweden. 2015 June 24-27
4. Okura H et al. Allogenic spermine treated-adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a swine chronic myocardial infarction model. ICCAD Florence, Italy. 2015 Nov 29-Dec 2.
5. **Best Poster Award.** Okura H., Matsuyama A. in situ reprogrammed spermine treated-adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a swine chronic myocardial infarction model. Clinical applications of Stem Cell. Singapore. Feb. 24-25. 2016.

学会発表（国内）

1. 末盛博文, 第 89 回日本組織培養学会シンポジウム「臨床応用を目指した培地組成の考え方とその品質管理」
演題「培養細胞の再生医療利用における留意点」
2016/5/25
2. 庄司信一郎, 柳原佳奈, 古江一楠田美保, 塚原正義 “Feeder-free and xeno-free culture of human induced pluripotent stem cells ヒト iPS 細胞のフィーダーフリー/ゼノフリー培養”日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
3. 片岡 健, 古江一楠田美保, 藤井 万紀子, 上田 忠佳, 鈴木 崇彦, 浅香 勲, 中村 和昭,, et al. “教育研究システム委員会主催 細胞培養指導士講習会 Program for cell culturists and the instructors for cell culturing organized by the JTCA education & research committee.” 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
4. 古江一楠田美保. “Development and application of morphological evaluation for human pluripotent stem cells ヒト多能性幹細胞の形態評価測定法開発とその利用.”シンポジウム「培養細胞の形態を評価する」 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
5. 松山晃文 「日本の将来に向けた細胞治療」(招待講演) 第 4 回日本免疫細胞治療学会 学術集会 2015 年 12 月 5 日
6. 松山晃文 「再生医療等製品の品質、有効性及び安全性」レギュラトリーサイエンス学会 2015 年 12 月 11 日
7. 松山晃文 第 14 回 日本再生医療学会総会 (横浜) 2015 年 3 月 19-21 日
再生医療 2.0 (version2) の提言-再生医療研究が果たしうる医療・社会変革-
8. 松山晃文 第 14 回 日本再生医療学会総会 (横浜) 2015 年 3 月 19-21 日
再生医療の安全性

ポスター発表

1. Suga M., Kii H, Uozumi T, Kiyota Y, Furue MK. Development of a New Cell-based Assay Using Human ES/iPS Cell-derived Neural Stem Cells for Developmental Neurotoxicity (DNT) Testing. World Congress on In Vitro Biology 2016, San Diego, California, USA 2016.06.11-15.
2. Fukuda T. "A Predictive Modeling Of Hepatic Differentiation Propensity In Human Pluripotent Stem Cells" ISSCR 2016 ANNUAL MEETING SAN FRANCISCO CALIFORNIA USA 2016.06.22-25
3. Suga M, Mimura S, Okada K, Kinehara M, Nikawa H and Furue MK, "The Role Of The Signaling Factors ISSCR 2016 ANNUAL MEETING SAN FRANCISCO CALIFORNIA USA

- 2016.06.22-25 On Differentiation Of Human Embryonic Stem Cell-Derived Neural Crest Stem Cells "
4. Shoji S, Yanagihara K, Furue MK and Tsukahara M "Xeno-Free Suspension Culture Of Human Induced Pluripotent Stem Cells" ISSCR 2016 ANNUAL MEETING SAN FRANCISCO CALIFORNIA USA 2016.06.22-25
 5. Yanagihara K, Shoji S, Furue MK and Tsukahara M "Development Of Xeno-Free Medium For Human IPS Cell Cultere Systems" ISSCR 2016 ANNUAL MEETING SAN FRANCISCO CALIFORNIA USA 2016.06.22-25
 6. 若林真理, 上田直子, 菅三佳, 古江-楠田美保 "Karyotypic analysis of human ES/iPS cells serially cultured in laboratory ヒト ES/iPS 細胞の培養維持における染色体検査の重要性." 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
 7. 長坂理沙子, 蟹江慧, 清田泰次郎, 古江-楠田美保, 本多裕之, 加藤竜司 "Image-based iPS colony morphology analysis for culture protocol optimization iPS 細胞コロニーの画像情報解析を用いた培養手技の定量評価." 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
 8. 福田隆之, 菅三佳, 劉有容, 平井雅子, 末盛博文, 古江-楠田美保 "Development of measurement method for bioactivity in culture of human induced pluripotent stem cells ヒト iPS 細胞の培養における増殖因子の生理活性測定法の開発." 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
 9. Suga M., Kii H, Uozumi T, Kiyota Y, Furue MK. "Development of a new cell-based-assay using human ES/iPS cell derived neural stem cells for developmental neurotoxicity testing." 日本組織培養学会第 89 回大会 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 25 日-26 日)
 10. 第 14 回 日本再生医療学会総会 (横浜) 2015 年 3 月 19-21 日
大倉華雪 森田光子 松山晃文 スペルミン加脂肪組織由来多系統前駆細胞の in situ reprogrammed による心筋再生
 11. 第 14 回 日本再生医療学会総会 (横浜) 2015 年 3 月 19-21 日
柳原佳奈、劉有容、浜田彰子、菅三佳、平井雅子、末盛博文、古江-楠田美保 ヒト多能性幹細胞の培養に用いる FGF-2 の生物活性評価法
 12. 第 14 回 日本再生医療学会総会 (横浜) 2015 年 3 月 19-21 日
高田のぞみ 松山晃文 佐藤陽治 ほか 細胞増殖特性を利用した不死化細胞検出試験法の性能評価
 13. 柳原佳奈、菅三佳、劉有容、平井雅子、末盛博文、古江-楠田美保 ヒト ES/iPS 細胞の培養に用いる FGF-2 の生物活性評価法の開発 Bioactivity assay of FGF-2 for

human ES/iPS cell culture 第 88 回 日本組織培養学会 (広島) 2015 年 5 月 26, 27 日

招聘講演

1. 松山晃文 「再生医療よもやま話」島津製作所社内講演会 2016 年 5 月 10 日
2. 松山晃文 「再生医療よもやま話」長野県長野高等学校同窓会東京支部 特別講演 2016 年 5 月 20 日
3. 松山晃文 「再生医療等の安全性確保のためのリスク評価に係る現状と課題」京都大学再生医療等指針にかかる教育・研修会 2016 年 7 月 13 日
4. 松山晃文 「再生医療等製品における CMC および非臨床試験 package について」第 6 回 HS 調査報告書発表会 2016 年 8 月 2 日
5. 松山晃文 「イノベーションと再生医療」旭化成 社内講演会 2016 年 9 月 1 日
6. 松山晃文 「Innovation Tips」島津製作所 社内講演会 2016 年 11 月 9 日
7. 松山晃文 「再生医療とイノベーション」神戸再生医療勉強会 2016 年 11 月 22 日
8. 松山晃文 「再生医療は難病患者を救えるか」再生医療学会シンポジウム 3 2017 年 3 月 7 日
9. 松山晃文 「再生医療の実現化 工程管理への取り組み」ランチョンセミナー 2017 年 3 月 9 日
10. 松山晃文 「人工知能の難病医療への実装」保健医療分野における AI 活用推進懇談会 平成 29 年 3 月 7 日
11. 松山晃文 「医療系研究費獲得戦略 ～病院ができること(臨床研究中核病院化等)と個人ができること(研究費申請のコツ)～」新潟大学臨床研究セミナー 2017 年 2 月 13 日
12. 松山晃文 「多能性幹細胞由来製品の造腫瘍性を評価する -品質と安全性の観点から-」慶応大学臨床研究セミナー 2017 年 2 月 16 日
13. 松山晃文 「iPS 細胞利用の国際動向」日本医療研究開発機構招聘講演 2017 年 2 月 24 日
14. 大倉華雪 「再生医療に興味があるかたいたらっしやいませんか？」エレクトロニクス実装学会 ナイトセッション 2016 年 7 月 14 日
15. 大倉華雪 「再生医療のむこう側」エレクトロニクス実装学会 ナイトセッション 2016 年 7 月 15 日
16. 大倉華雪 「再生医療よもやま話」三菱工業株式会社社内講演会 2016 年 11 月 15 日
17. 大倉華雪 「経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」策定の経緯」再生医療学会シンポジウム 2017 年 3 月 8 日
18. 古江一楠田美保 「化学物質の発生神経毒性の検出を目標とするヒト iPS 細胞を利用した非侵襲的 in vitro 評価系の開発」.” 理科研株式会社 研究交流セミナー事務局 「22 世紀セミナー」クロスオフィス内幸町 (東京) 2016 年 10 月 21 日

19. 末盛博文
木原記念横浜生命科学振興財団 YBIRD 技術セミナー
演題「ES/iPS 細胞の医療応用に向けた培養技術開発の現状と今後の展望」2016 年 7 月 8 日
20. 松山晃文「再生医療等の安全性確保のためのリスク評価に係る現状と課題」 京都大学 再生医療等指針にかかる教育・研修会 2016 年 7 月 13 日
21. 古江一楠田美保 “「安全性薬理試験法への応用を目指したヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の無血清培地開発」.”(招待講演) シンポジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」AMED 再生医療実用化研究事業「iPS 細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化」企画・成果発表 千里ライフサイエンスセンター (大阪) 2016 年 5 月 27 日
22. 松山晃文 「再生医療における品質管理の考え方」(招待講演) 第 1 回再生医療産業化展セミナー 2015 年 2 月 4 日
23. 松山晃文 「創薬・再生医療と知財」(講義) 東京大学大学院教育学研究科 2015 年 2 月 14 日
24. 松山晃文 「再生医療 その規制と知財」(講義) 東京医科歯科大学セミナー 2015 年 2 月 24 日
25. 松山晃文 「再生医療 その規制と知財」(招待講演) 熊本大学平成 26 年度臨床研究センター/付属病院総合臨床研究部キックオフ合同シンポジウム 2015 年 3 月 6 日
26. 松山晃文 「iPS 細胞由来再生医療等製品の品質と安全性」(招待講演) 第 18 回バイオメディカル研究会 2015 年 3 月 17 日
27. 松山晃文 「体性幹細胞から多性能幹細胞臨床応用への道のり-対面助言の経験から」(特別シンポジウム) 第 14 回日本再生医療学会 2015 年 3 月 21 日
28. 松山晃文 「正しいものを作る」から「正しく物を作る」へ再生医療が切り拓くバイオセーフティの新規マーケット 第 19 回 NPO 法人関西 BS 交流会 2015 年 6 月 12 日
29. 松山晃文 「ヒト由来組織の産業化にむけた課題」 第 14 回日本組織移植学会・学術集会 特別講演 2015 年 8 月 29 日
30. 松山晃文 「再生医療推進の課題」第 5 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 シンポジウム 3 2015 年 9 月 5 日
31. 古江一楠田 美保 ヒト ES/iPS 細胞培養の産業応用と現実 「細胞特性と再現性」第 88 回 日本組織培養学会 (広島) 2015 年 5 月 26, 27 日 特別講演
32. 末盛博文 「臨床用ヒト ES 細胞のバンクの現状と課題」ヒューマンサイエンス振興財団 規制動向調査班 勉強会 2015 年 10 月 22 日

その他

2016年5月25日 第89回日本組織培養学会（大阪）

ワークショップ「臨床応用を目指した培地組成の考え方とその品質管理」

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 成果発表

末盛 博文 准教授（京都大学再生医科学研究所）

伊藤 弓弦 研究グループ長（産業技術総合研究所）他

【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4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。