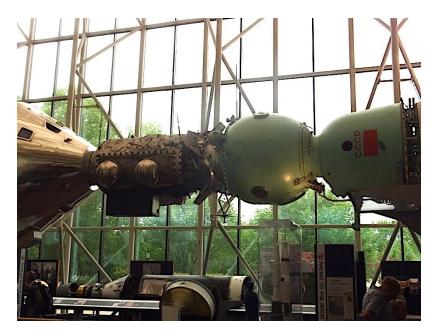
第4回JMACシンポジウムバイオ市場と国際標準化

再生医療と国際標準化



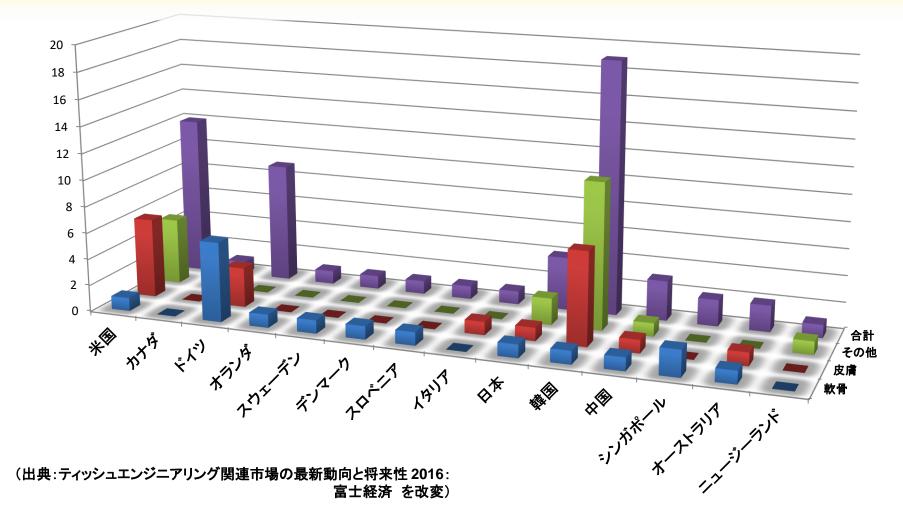
(国研)産業技術総合研究所・創薬基盤研究部門 幹細胞工学研究グループ 伊藤弓弦

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

AIST

2017.1.13. 東京ウィメンズプラザ 地下1階ホール

我が国の再生医療/細胞治療の現状



- ●世界市場では幹細胞を原料とする複数の再生医療製品が次々と上市されており、我が国でも迅速な国際競争力強化が求められている。
- ●再生医療等製品をヒト幹細胞を原料として製造するシステムを構築し、事業化を 見越した研究開発を行う必要がある。

幹細胞関連産業とバリューチェーンのイメージ

サポーティング・ イン ダストリー

消耗品類

(細胞培養のための試薬等)

(1)培地

(細胞の培養環境)

②試薬等

(足場材料、細胞増殖因子

③培養容器

(細胞培養時に用いる容器)

細胞加工施設

(セルプロセッシングセンター) (無菌性を担保した専用設備)

- ①設計、施工
- ②保守、メンテナンス

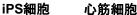
医薬品評価システム・装置 (医薬候補の安全性評価)

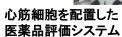












(医薬品を心筋細胞に作用させ、反応を測定)

再生医療

自家移植

テルモ、セルシード

(心筋細胞シート)

他家移植

再生医療製品・サービス における先進企業

・ジャパン・ティッシュ・ エンジニアリング (角膜、表皮、軟骨)

採 取

搬

遺伝子等導入

培養表皮

メディネット、テラ (がん免疫)

創薬応用

(iPS細胞由来 網膜細胞シート

組織形成

心筋細胞シート

網膜細胞シート

培 養 搬 送

輸送サービス

培養した細胞・ 組織の輸送

細胞評価システム

(調製・加工した細胞の品質検査

①フローサイトメーター (細胞表面情報等を分析)

②画像解析装置

(画像解析による品質評価

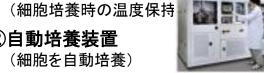


(細胞の調製、加工に利用)

①インキュベータ

②自動培養装置







再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業(再生医療の

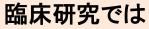
産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発)

サブプロジェクトリーダー 阿久津 英憲 (国立成育医療研究センター 部長)

ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開

発

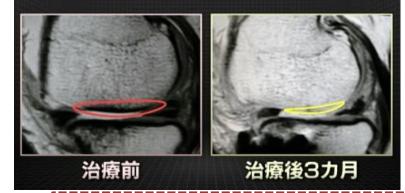
変形性膝関節症(KOA)





- ・膝関節の軟骨消耗により、 著しいQOL低下
- ・関節への軟骨細胞補填により、治療効果あり。

X線で診断されるKOAの国内 有病者数は2530万人。 (東京大学 22世紀医療センター H22年度 活動報告書 吉村ら)



東海大(佐藤正人教授) による臨床研究成果 (2013年7月報道より)

治療用軟骨シートの原料となる高品質間葉系幹細胞の供給システム構築をし、安定提供することで、医療現場を下支えする。

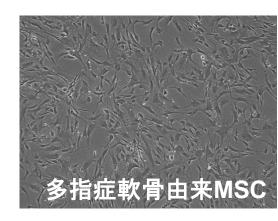
間葉系幹細胞の特徴

【長所】

- ·骨髄移植等では移植時の効果や<u>安全性</u>が確認されている
- ・患者本人や同意したドナーの細胞であれば、倫理的問題が少ない
- ・ 患者本人の細胞を用いれば、拒絶反応が無い

【短所】

- ・半永久的に分裂・増殖できるかは不明
- ・分裂速度が遅い
- 様々な性質の間葉系幹細胞が樹立される
- 培養過程で性質が変わる



プロジェクトの主な成果



間葉系幹細胞





東京大学



独立行政法人 国立成育医療研究センター Notional Center for Child Health and Development



完全無血清培地

Wako



温度ロガー







凍結液

日本発 GMP grade





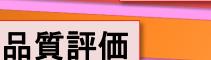


東京都健康長寿医療センター

分離•培養

保存•輸送

















◆ 住友ペークライト株式会社





◆ 住友ペークライト株式会社









国際標準化はアクションプランにも盛り込まれる

平成 25 年度科学技術重要施策アクションプランの 対象施策について

平成 24年9月13日科学技術政策担当大臣総合科学技術会議有識者議員

- 社会的課題の解決に向けた科学技術最重点施策 -

Ⅳ-5 各省施策から期待される成果

(3) 政策課題「革新的医療技術の迅速な提供及び安全性・有効性の確保」

医薬品及び再生医療については、革新的医療技術である核酸医薬、ナノ技術応用 DDS (薬剤送達システム)、遺伝子治療薬、再生医療/細胞・組織加工製品について、安全性等に関する新たな評価手法の開発・標準化、評価の考え方や評価基準とともにガイドラインとして平成 29 年度までを目標に順次整備する (厚生労働省)。

医療機器については、実用化が見込まれる新規性の高い医療機器等を対象に、工学的安定性等に関する詳細な評価基準を合計 24 件の開発ガイドラインとして平成 25 年度までに取りまとめ、医療機器開発の効率化・迅速化を図り、実用化を促進する(経済産業省)。数年先の実用化が見込まれる医療機器やその周辺技術に関して、新規医療材料や IT・ロボット技術を用いた医療機器の評価試験法について、改良・改善が定期的に行われるという医療機器独自の特徴を踏まえつつ、その評価技術要素毎に平成27 年度までに順次確立させ、平成29 年度までに JIS 化及び国際標準化も目指す(厚生労働省)。

引用:http://www8.cao.go.jp/cstp/budget/h25ap/h25_tokutei.pdfから抜粋

WTO/TBT協定

1995年にWTO/TBT協定(世界貿易機関/貿易における技術的障害に関する協定)の発効により、ISO/IEC等の国際規格を各国内技術規制の基礎とすることが義務づけられた。



産業競争力の強化に直結

- (1) 自らに有利な国際標準を策定する。
- (2) 自らに不利な国際標準を作らせない。

再生医療技術の標準化

細胞/組織加工製品はEUではATMP、FDAではHCT/P、日本では再生医療等製品



規制での国際調和もなされていないため、現段階で再生医療等製品自体のISO化は難しい



技術に関連したISO化は可能(用語、評価項目、評価試験法、移植材料、製造設備など)

- ・現状では、ES細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞等はまだ研究開発の蓄積が十分では無いため即座にISO等の標準化団体において詳細な製品規格等を策定する状況にはない。
- ・他方で、ISOでは関連TCが複数にわたり(TC 150, TC 194, TC 198)、議論が個別に行われている状況。まずは国内の関係者が協力して、再生医療、幹細胞の定義を含む、再生医療分野の関連用語の国際標準化を推進する。
- ・併行して、技術に関連した事項の標準化を目指す。

四府省原案 国際標準化戦略-アクションプラン第2弾-(平成23年1月)

幹細胞関連産業とバリューチェーンのイメージ

サポーティング・ イン ダストリー

消耗品類

(細胞培養のための試薬等)

(1)培地

(細胞の培養環境)

②試薬等

(足場材料、細胞増殖因子

③培養容器

(細胞培養時に用いる容器)

細胞加工施設

(セルプロセッシングセンター) (無菌性を担保した専用設備)

- ①設計、施工
- ②保守、メンテナンス

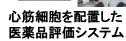
医薬品評価システム・装置 (医薬候補の安全性評価)











(医薬品を心筋細胞に作用させ、反応を測定)

再生医療

自家移植

他家移植

搬

送

再生医療製品・サービス における先進企業

ジャパン・ティッシュ・ エンジニアリング (角膜、表皮、軟骨)

採 取

遺伝子等導入

搬

培養表皮

メディネット、テラ

テルモ、セルシード (心筋細胞シート)

心筋細胞シート

(iPS細胞由来 網膜細胞シート

(がん免疫)

組織形成

網膜細胞シート

培 養

創薬応用

細胞培養機器 (細胞の調製、 加工に利用)

①フローサイトメーター (細胞表面情報等を分析)

細胞評価システム

細胞の品質検査)

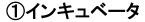
(調製・加工した

②画像解析装置

(画像解析による品質評価

輸送サービス

培養した細胞・ 組織の輸送

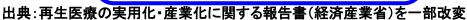


(細胞培養時の温度保持

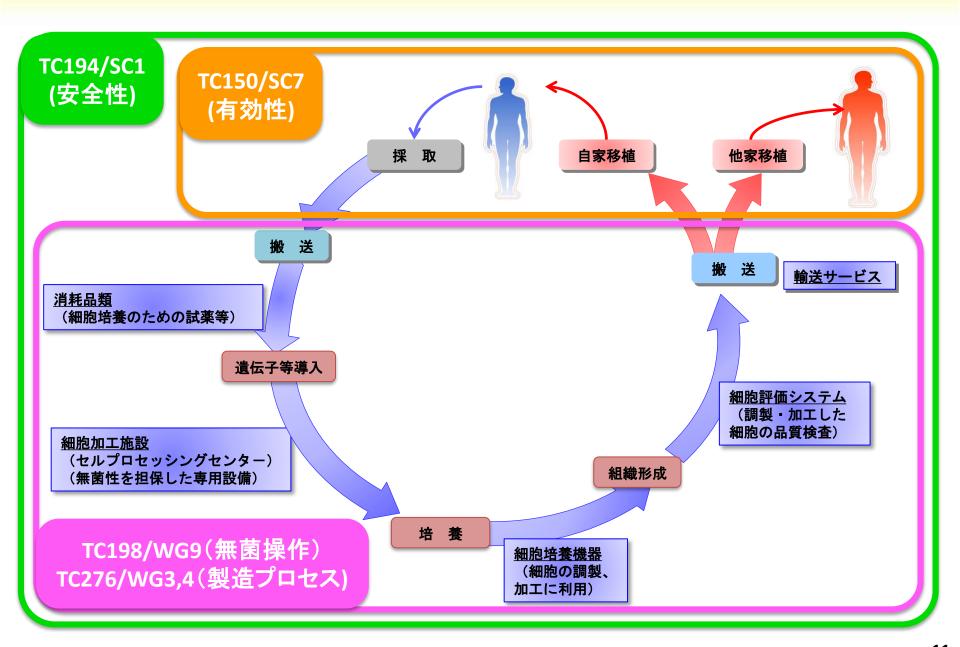
②自動培養装置

(細胞を自動培養)



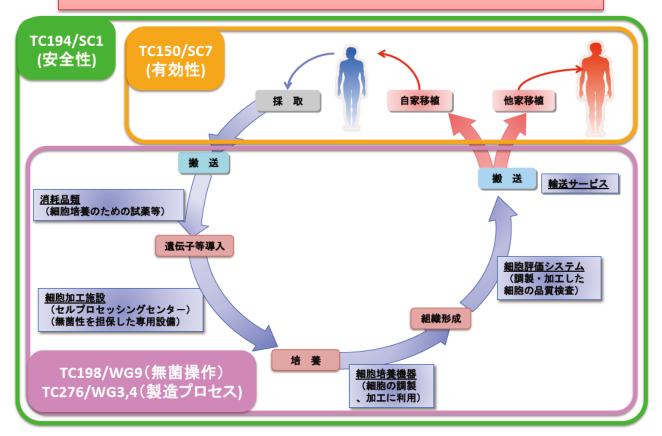


再生医療分野に関連するISO/TC



関連する技術や方法を国際標準化するには?

国内審議団体を通じてISOへ提案



国内審議団体例:

ISO/TC 150: 日本ファインセラミックス協会、日本医療機器テクノロジー協会

ISO/TC 194: 日本医療機器テクノロジー協会

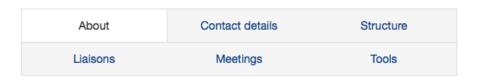
ISO/TC 198: 日本医療機器学会

ISO/TC 276: 再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)

ISO/TC 276(バイオテクノロジー)



ISO/TC 276 Biotechnology



Secretariat: DIN

Secretary: Mrs Lena Krieger

Chairperson: Mr Ricardo Gent until end 2019

ISO Technical Programme Manager: Mr Antoine Morin (i) ISO Editorial Programme Manager: Mrs. Laura Mathew (i)

Creation date: 2013

Scope:

Standardization in the field of biotechnology processes that includes the following topics:

- Terms and definitions:
- biobanks and bioresources;
- analytical methods;
- bioprocessing;
- data processing including annotation, analysis, validation, comparability and integration;
- metrology.

Quick links

Work programme (drafts and new work items of ISO/TC 276)

Business plans

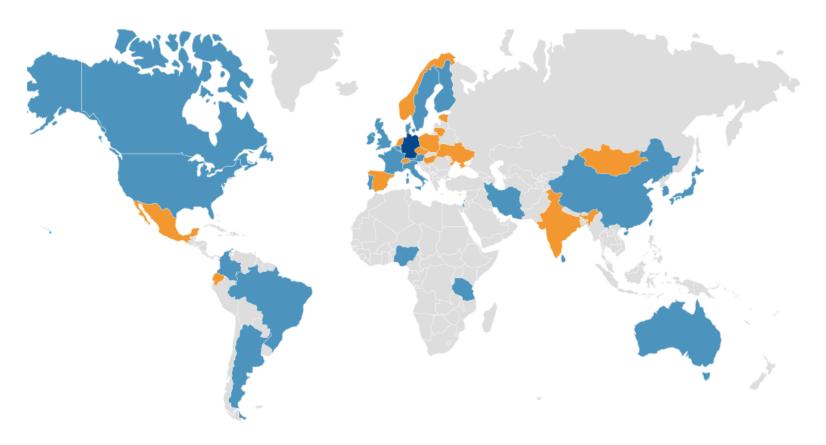
Working area on ISOTC and Public information folder

ISO/TC 276 (バイオテクノロ

WG1 (用語と定義)
WG2 (バイオバンクとバイオリソー
WG3 (分析方法)
WG4 (バイオプロセッシング)
WG5 (データの加工と統合)

ISO/TC 276 (バイオテクノロジー)

ISO/TC 276 - Biotechnology







Argentina (IRAM)

Australia (SA)



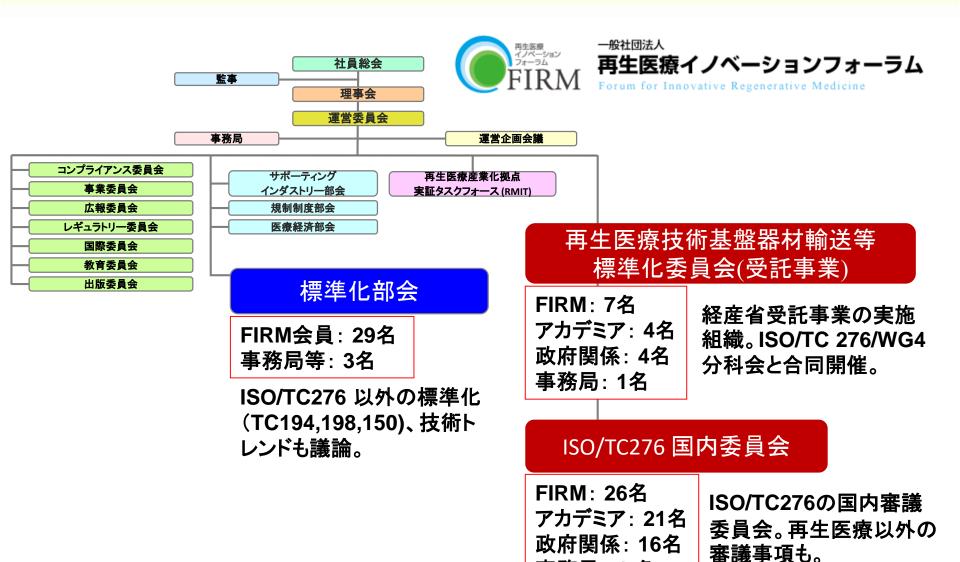
Czech Republic (UNMZ)

Ecuador (INEN)

Estonia (EVS)

http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee_participation.htm?commid=4514241

TC276-標準化活動の体制



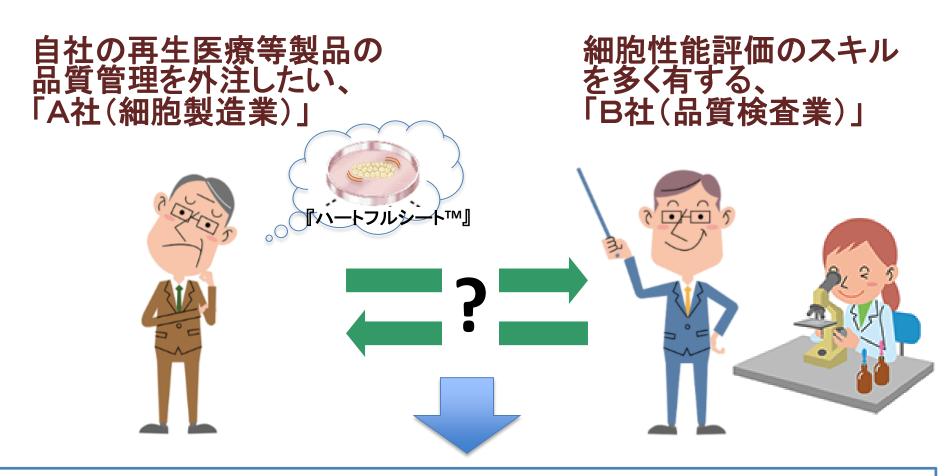
事務局: 1名

TC276-標準化活動のポリシー

再生医療の産業化その鍵は『標準』である。

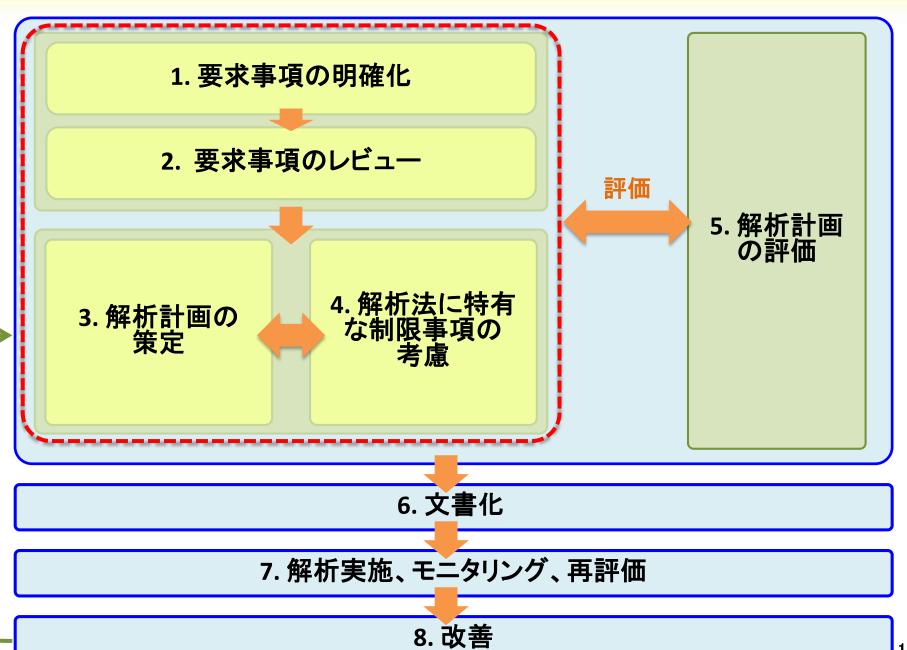
- •共通言語
- ・共通理解へのプロセス
- ✓ 産業化は、いつでも、どこでも、誰にでも、製品・サービスが実現することで達成できる。
- ✓ それを実現させているのは、原料管理、SOPを初めとする完成度 の高い共通言語(標準)である。
- ✓ そのベンチマークはファストフードチェーン?

共通理解獲得プロセスの重要性(一例)



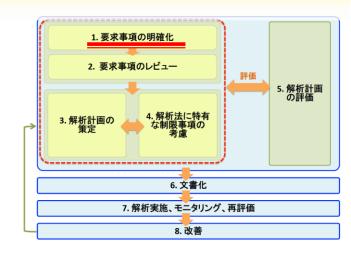
A社とB社の共通理解が速やかに進み、無駄の無い的確な「細胞性能評価計画」が策定されるためのガイドラインが欲しい。

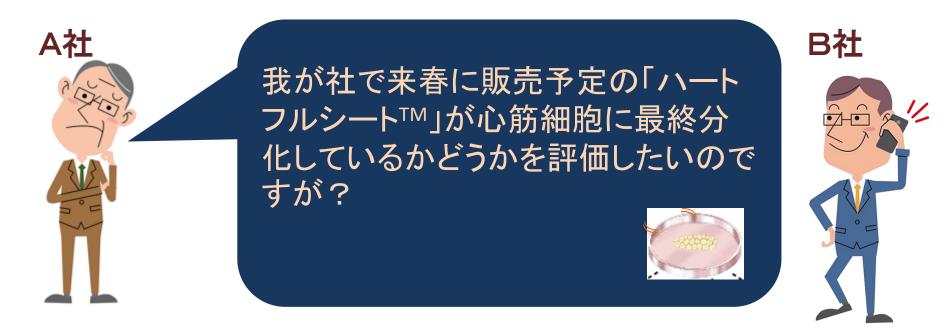
細胞性能評価計画の策定及び実施フロー(案)



要求事項の明確化

細胞性能評価に対する要求事項を、コミュニケーションを介して明確化する。

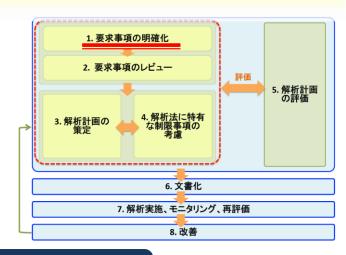




要求事項の明確化

細胞性能評価に対する要求事項を、コミュニケーションを介して明確化する。

→細胞性能を各種特性に『因数分解』 することで、明確化を進める。



心筋への最終分化をどのように評価するかですが。。

A社



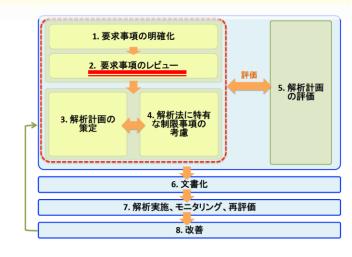
✓ 選択肢として、幾つかの特性を評価することが考えられます。

- 1. 心筋分化マーカー
- 2. 筋電位
- 3. 拍動
- 4. ..
- ✓ 上述の特性を評価する際には、それぞれ以下の項目(値)を測定することが考えられます。
 - 1. 遺伝子発現レベル、タンパク質発現レベル、、、
 - 2. 特徴的な活動電位の波形
 - 3. 毎分の拍動数
 - 4 ...



要求事項のレビュー

要求事項を満たす特性を、過不足無く選択、確認する。





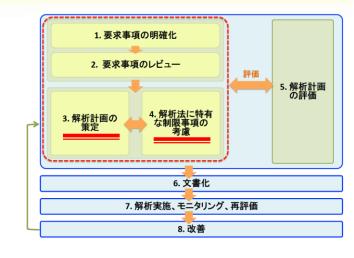
しいかと。

	特性	測定項目	
1.	心筋分化マーカー	遺伝子発現レベル、 タンパク質発現レベル	
2.	筋電位	特徴的な活動電位の波形	
3.	拍動	毎分の拍動数	
一 今回の細胞性能評価の為には、1.と3.を測定すればよろ			



特有な制限事項の考慮しながら、解析計画を策定

測定対象の制限事項に適した解析法 を選択する。



A社



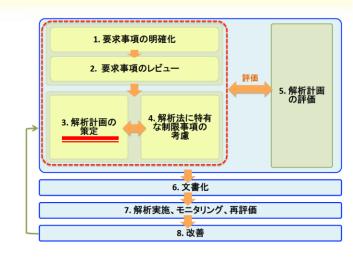
御社のハートフルシートの制限事項を教えてください。

- ✓ どれくらいの細胞数を測定に用いてよろしいですか?
- ✓ 破壊検査をしてよろしいですか?
- ✓ 細胞は解離して測定に供してもよろしいですか?
- ✓ 測定時間が長くなっても細胞は失活しませんか?



解析計画の策定

測定対象の制限事項に適した解析法を選択する。







与えられた条件で特性を測定するためには、以下の方法が適切と思われます。

- ✓ 106個の解離細胞を破壊検査に使用可能。
- う=>2種の心筋分化マーカーの発現をFCM解析で確認しましょ
- ✓ 3.5cmディッシュ3枚分の生細胞を使用可能。
 - =>位相差顕微鏡で拍動数を計測しましょう。

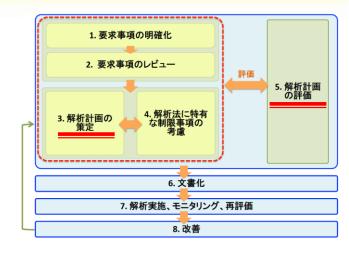


解析計画の策定及び評価

選択した解析法が、要求事項を満たす上で的確かどうかを確認する。

- ・過去の事例
- •予備実験
- •理論的結論

- - - -



A社



さらに製品内に存在する非心筋細胞が0.1%未満であることも確認 したいとのこと。

=>2種の心筋分化マーカーの発現はFCM解析で確認しましょう。

=>X社のFCM装置での測定で検出可能です。

独立した3点で、10分間の拍動数を測定したいとのこと。

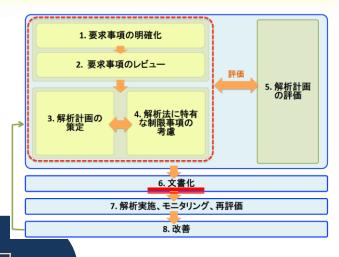
- =>位相差顕微鏡で拍動数を計測。
- =>Y社の自動イメージングシステムでデータ取得可能です。





文書化、解析実施、改善

策定過程及び「細胞性能評価計画」を 文書化し、その計画書に従って解析を 実施する。モニタリングの上、適宜再 評価し、必要に応じて改善する。



	特性	測定項目	測定法
1.	心筋分化 マーカー	・2種の心筋マーカーが同時に 検出されること ・非心筋細胞混入が0.1%未満	X社のFCM装置を用 いて、・・・・・に従っ て測定。
3.	拍動	独立した3点で、10分間測定し、 平均60回/分であること	Y社の自動イメージン グシステムを用い、 ・・・・・に従って測定

細胞性能評価計画書を文書化しましたので、確認を。





細胞性能評価デザイン策定プロセスの応用範囲

自社の再生医療等製品の品質管理を外注したい、「A社(細胞製造業)」	細胞性能評価のスキルを多く有する、「B社(品質検査業)」	
細胞製造会社内の製造部門	細胞製造会社内の品質管理部 門	
部下	上司	
学生	教授	
自問自答(目の前の細胞を適切に評価するためには、どうし たら良いのだろうか・・・・?」)		

ISO/TC 276の各WGにおける現在の動き

ISO/TC 276 (バイオテクノロ

ジー)

WG1 (用語と定義)_ドイツ

·Biotechnologyの(既存の)用語/定義集作成中

WG2 (バイオバンクとバイオリソース)_フランス、

・バンクの認定標準、バンク試料作製のvalidation、他

WG3 (分析方法)_米国

- ·細胞性能評価、細胞数測定、細胞形態、蛍光分析
- •核酸定量、合成核酸定量法

WG4 (バイオプロセッシング) _日本

- •原材料(Ancillary material 日英米 3部作)
- •輸送、装置
- •細胞製造安定化

WG5 (データの加工と統合)_ドイツ、中国

ゲノムデータ接続性、細胞等のメタデータ

中国

再生医療関連も 扱われる

おつかれさまでした

質問等 連絡先です

yuzu-itou@aist.go.jp