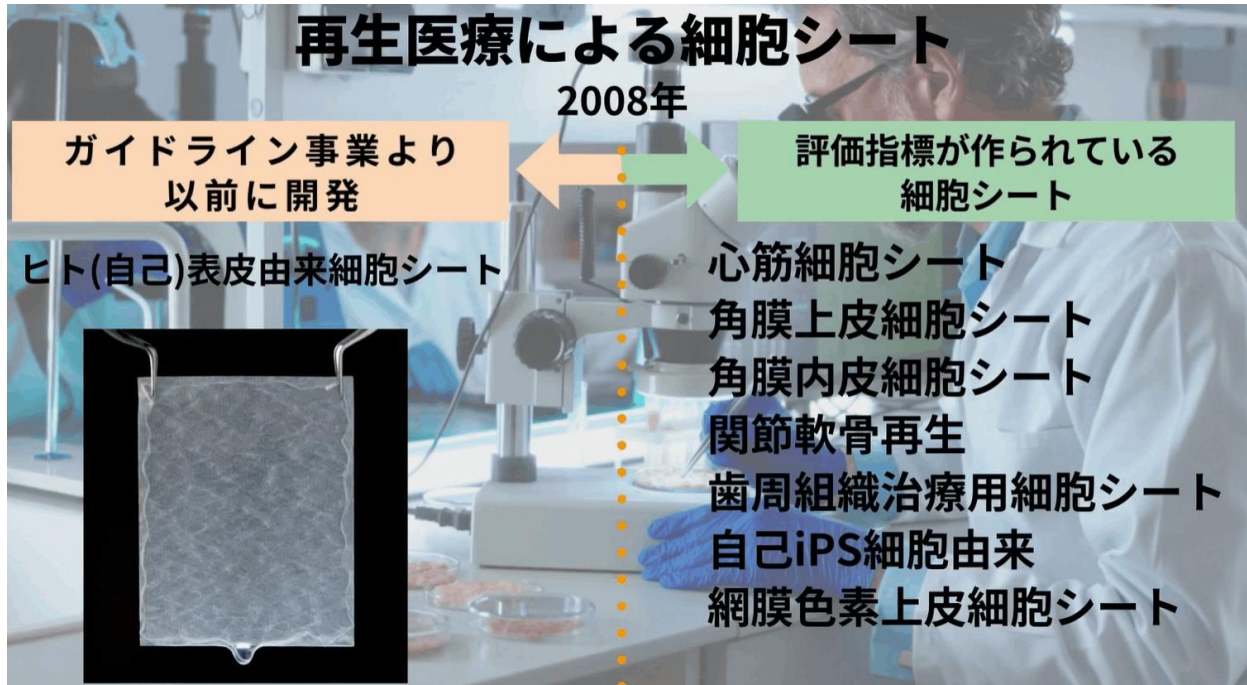


【無菌的封じ込めによる製造をガイド】多品目の製造承認につながった

医療機器等開発ガイドラインの事業の中で、早期にガイドラインが作られたのが、再生医療分野の細胞シート・ヒト細胞製造システムに関するものだ。ヒト（自己）表皮由来細胞シートの開発がガイドラインより先に進み、その経験を生かす形で、無菌的かつ封じ込めの中での操作、自動化のあり方など製造のために不可欠な情報が開発ガイドラインとしてまとめられ、多数の細胞シートタイプの再生医療等製品が製造承認され、医療現場で利用されている。

開発する際の「医療機器等開発ガイドライン」と審査をする際の「評価指標」を同時に作っていく施策が進められる中で、「人工心臓」とともに、早期にガイドラインが作られたのが「再生医療分野」の「細胞シート」にまつわるものだ。

この分野では、開発ガイドライン策定事業より先に、J-TECにより1990年代から「ヒト(自己)表皮由来細胞シート」の開発が進み、2007年に製品が「ジェイス」として承認された。この製品は重症の熱傷の治療に欠かせない。患者の皮膚の細胞を増やしてシート状にして治療に使う「自家培養表皮の移植」で、医薬品やほかの医療機器のように製品としての海外からの輸入は難しく、画期的な再生医療分野での商品開発だった。



再生医療による細胞シート

無菌的な操作、各種の装置、接続、搬送、自動加工などがガイドラインに

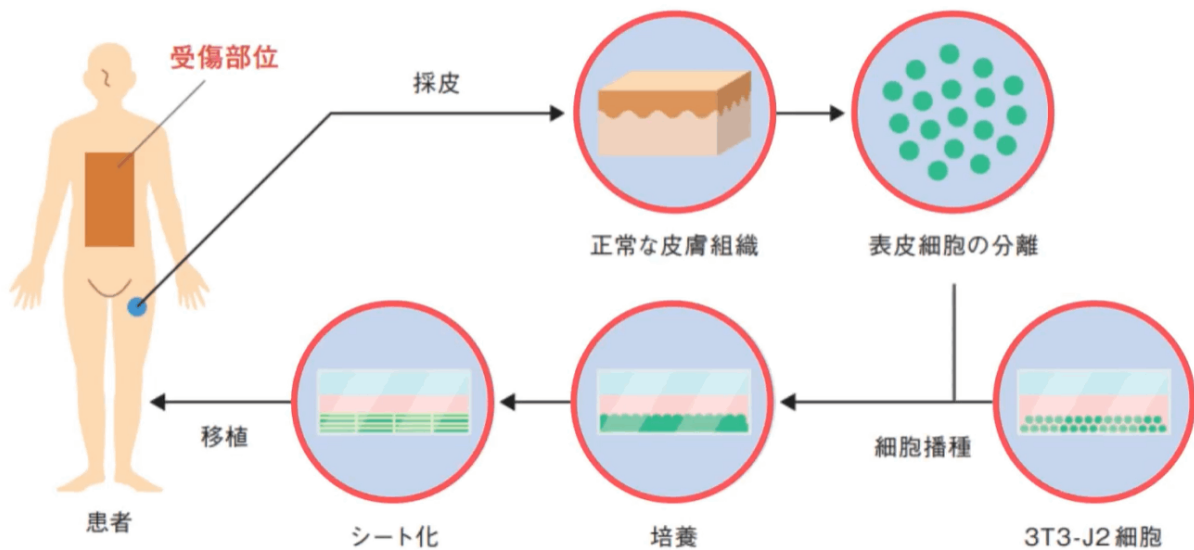
細胞シートには、その後に評価指標が作られ開発も進んだ「心筋細胞シート」、「角膜上皮細胞シート」「角膜内皮細胞シート」「関節軟骨再生」「歯周組織治療用細胞シート」「自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞シート」などがある。それらの共通する培養・加工・生産時の規格や基準を示すために作られたのが各種のガイドラインだ。

細胞シートを取り扱う際に、無菌的に操作をするための各種の装置や、接続、搬送の仕方や、操作の手順、細胞の入れ替え、自動培養加工装置の設計、工程管理などにかかわるガイドライン 8 本が、2010 年から 17 年の間に作られた。

自家（患者さん）の細胞を取得し、何かの細胞を足場として、細胞を増やして、再びシート状にした細胞を患者さんの治療のために戻す過程が、これらの再生医療の基本的なプロセスとなる。

一例として、先行して製品化された「ジェイス」の例を示す。3T3-J2 という足場になる細胞の上で、患者さんの表皮細胞がシート状に培養され成長する。

自家培養表皮の製造から移植までの流れ



自家培養表皮の製造から移植までの流れ（ジェイスの事例）

出所：再生医療ビジネス/テクノロジー総覧 日経 BP より

そのため、細胞の培養の過程、培養した細胞を機器内や、別工程に移動する過程、そして搬送する過程において、無菌的であることが求められる。

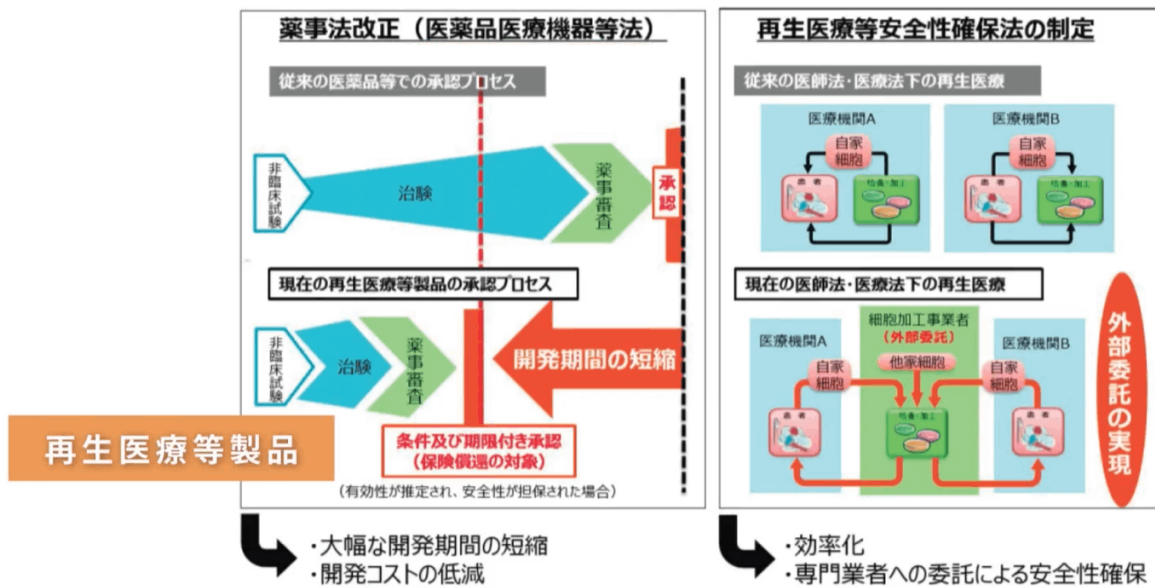
すべての工程においての必要な無菌環境維持・封じ込めが必要だ。また、別な患者さんの細胞を培養する際には、チェンジオーバーとして、細胞が混ざらないように、また取り違えがないように、工程管理をすることが求められる。

再生医の法整備により、製造は医療機関から外部委託へ

2014年11月から再生医療にかかわる法律が施行された。再生医療では、培養した特殊な細胞を治療に用いる。このとき、細胞培養加工のプロセスを医療機関から企業等への外部委託することで産業化しようという考えが盛り込まれた。

医薬品医療機器等法では、「再生医療等製品」が新たに定義され、条件付き早期承認制度も導入された。

再生医療関連法制度の整備(2014年11月施行)



2014年11月施行の医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法

出所：経済産業省 第1回再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた 基盤技術開発事業(複数課題プログラム)中間評価検討会 資料5より

再生医療の産業ベースでの実用化を促進するためには、再生医療等製品や周辺機器・装置の開発環境を整備する必要があった。そのため開発ガイドラインも、当初は「細胞シート」をテーマとしていたが、「ヒト細胞製造システム」がテーマへと変わって変わった。手作業から、より工業的、産業的な規模になった場合でも、同様に無菌的な細胞の培養、培養した細胞を機器内や、別工程に移動する過程、そして搬送する過程において、無菌的であることが求められ、検証の仕方や、システムとしての部屋や装置の配置のされるべきあり方などが定義されて、改訂されてきた。

開発ガイドラインにより、多数の細胞シートが製造承認された

再生医療のガイドラインおよび、評価指標により、再生医療等製品はすでに2020年(令和元年)段階で9種類。さらに令和2年に2製品、令和3年に5製品が、承認にいたった。

開発ガイドラインのリリースと前後して、ヒト（自己）軟骨由来組織「ジャック」、ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート「ハートシート」、自家培養角膜上皮「ネピック」などが商品化され、ジェイスの対象疾患も拡大された。

その後、ヒト（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート「オキュラル」、ヒト羊膜基質使用人（自己）口腔粘膜由来上皮細胞シート「サクラシー」も承認されている。

再生医療領域の中で、細胞シートに関わるものは、着実に社会実装されて医療の底上げに役立っている。

ガイドラインの策定事業の中で、ワーキンググループの事務局として、策定を進めてきた産業技術総合研究所の健康医工学研究部門生体材料研究グループ研究グループ長の廣瀬志弘氏は、以下のように語る。



産業技術総合研究所の廣瀬志弘氏

「新しい治療技術である、再生医療の健全な発展には、製品製造の各段階を担う医療産業群を育成・支援するための適切なガイドラインの策定が不可欠だった。また、再生医療等製品の製造には、細胞の増殖・加工など複数のプロセスを必要とし、かつ生きた細胞を含むため、最終製品の滅菌が不可能であり、全ての製造工程を閉鎖空間内で無菌的てきに実施する必要があった。

再生医療に関する合理的環境構築に資するべく、2005年に再生医療（細胞シート）開発WG（ワーキンググループ）が設置された。「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスボックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」等、再生医療産業化に資するガイドライン群の策定により、4製品の製造販売承認に寄与した。また再生医療等製品製造企業や周辺機器・装置製造企業の参入も促進されたと考えている。」

再生医療のビジネスをリードしてきた再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）代表理事会長で、ジャパン・ティッシュエンジニアリング代表取締役社長の畠賢一郎氏は、以下のように語る。



ジャパン・ティッシュエンジニアリングの畠賢一郎氏

「再生医療は、これまで治療が困難であった疾患に対して、新しい医療を提供できる可能性を有している。従来の医薬品や医療機器とは異なり、移植するものや投与するものが生きた細胞であるため、製造（培養）工程の適正化はきわめて重要である。当該治療の成否を決めるものといえる。

一方、再生医療で扱う製品は、きわめて多様である。さまざまな細胞を使うとともに、特殊な形状への加工を必要とするものもある。例えば、膜状に培養加工した細胞シートは、移植部位に貼付する移植医療型の再生医療の基本であるとともに、重ねることで一定の大きさを有する組織構造を付与することもできる。

こうした、多様な細胞培養製品をつくるための手順を適正化することも、再生医療を正しく進めるために必要な配慮といえる。再生医療における開発ガイドラインを適切に活用し、より高品質な製品を輩出することは、わが国の産業のみでなく当該医療への貢献も期待できるだろう。」

※本記事は、AMED 委託事業として日経 BP 総合研究所が作成しました。著作権は AMED に帰属します。