

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名：(日本語) 再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究
(英語) Investigation on assessment of quality and safety in regenerative medicinal research

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長 佐藤陽治
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Head, Yoji Sato

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 研究統括並びに国内再生医療研究及び国外再生医療研究における品質・安全性評価の動向調査

分担課題名 (英語) Survey on trends in quality and safety assessment in domestic/overseas regenerative medicinal research

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長 佐藤陽治
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Head, Yoji Sato

分担研究 (日本語) 国内再生医療研究(再生医療実現拠点ネットワークプログラム)における品質・安全性評価の動向調査

分担課題名 (英語) Survey on trends in quality and safety assessment in domestic regenerative medicinal research (Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine)

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 創薬資源部 部長 松山晃文

所属 役職 氏名：(英 語) National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
Department of Bioresources for Drug Discovery, Chief, Akifumi
Matsuyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 補助事業代表者による報告の場合
(和文)

本研究開発課題では、①国内外で開発されている再生医療等製品/細胞加工物の品質・安全性評価の現状を横断的に調査し、開発者の認識のばらつきの度合いを明らかにするとともに、②これらの調査結果から解決すべき課題を抽出しその対策を提案すること、並びに③これらの成果を再生医療等の研究開発拠点にフィードバックすることを目指す。平成 28 年度は、AMED 研究事業の中で、再生医療等製品/細胞加工物の実用化研究に係る課題を対象として、それら各種研究成果の中で採用されている評価方法について調査を行うことで、品質管理および安全性評価に関して、多くの研究者がどこで意思決定の判断に困り、どのような試験の開発・性能評価・標準化が求められているのかを明らかにすることを目的とし、調査を実施した。

AMED 研究事業 (再生医療実用化研究事業 (61 課題)、再生医療実現拠点ネットワークプログラム (98 課題)、再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 (再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発) (16 課題)、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) (12 課題)) のうち、平成 28 年度 5 月末時点での再生医療等製品/細胞加工物の品質管理・安全性評価に関連する成果について、「再生医療等製品/細胞加工物の品質管理・安全性評価関わる状況報告書」(アンケート形式)として取り纏め、評価方法に関する情報収集を行った。品質管理に関する調査を再生医療実用化研究事業の課題に絞って検証を行ったところ、①細胞数ならびに生存率 (試験対象は細胞成分)、②確認試験 (試験対象は細胞成分)、③細胞の純度試験 (試験対象は細胞成分)、④無菌試験及びマイコプラズマ否定試験 (試験対象は非細胞成分)、⑤エンドトキシン試験 (試験対象は非細胞成分) の項目においては、各課題においてそれら試験内容も類似していることが確認された。上記試験項目については製品を問わず共通する試験項目でもあり、且つ、従来の試験法がすでに確立していることから、多くの研究課題において同様の試験法が採用されていると思われた。一方で、その他の試験項目については規格値に関して検討中の課題も多く見受けられ、既存のルールを参考にしながらも、製品毎に特徴に応じた規格の合理的個別判断を、開発段階からデザインしておく必要があると思われた。次に、安全性評価の試験に関しての調査を実施したところ、中間製品・最終製品の品質管理においては、「中間製品・最終製品の無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」および「中間製品・最終製品のエンドトキシン試験」に関しては全体として高回答率であり、日本薬局方内の試験法が多く採用されていた。また、事業別にみると、再生医療実用化研究事業の課題における安全性評価試験においては、既に「査読付科学論文として試験法の性能の検証結果が公表されている試験」を多く採用あるいは参考にしていることが確認された。

以上の結果より、すでに確立した方法 (系) が存在する試験項目については、最終製品の種類を問わず同等の試験法 (考えた方) により評価されており、一方で、確立した方法 (系) が存在しないあるいは開発中の試験項目については、規格内容または規格値の検討が必要であると考えられた。つまり、最終製品ごとの違いにより、品質管理および安全性評価に関する試験内容はケースバイケースで異なるため、開発者側は製品開発と並行してそれに見合う規格項目をプロジェクト期間内に設定できるように計画を立てる必要があると考察した。

(英文)

In this study, we aim (1) to investigate the current status of quality and safety assessment of regenerative medicinal products / processed cell products developed in Japan and overseas and to clarify the recognition of developers, (2) to extract problems to be solved from these survey results and to propose the countermeasures, and (3) to feed back these results to research and development for regenerative medicine. In the research projects on practical application of regenerative medicine products / processed cell products in the AMED research project, we investigated the assessment method used in each research project.

For 187 AMED research projects, we performed questionnaire investigation on quality control and safety assessment of regenerative medicine products / processed cell products. As a result, it was confirmed that test methods in “(1) cell number and survival rate in cell component, (2) confirmatory test in cell component, (3) purity test in cell component, (4) sterility test and mycoplasma negative test in non-cell component, (5) endotoxin test in non-cell component” were similar in each research project. These test items are common for most of products, and the test method has already been established. Therefore, we guess that if there are the established methods for testing quality control, their methods may be commonly adopted in many products. On the other hand, in many other test items, the standard value was not decided, suggesting that according to characteristics for each product, the standard value should be designed from the development stage. Next, we performed a survey on the safety assessment tests. As a result, some test methods within the Japanese Pharmacopoeia (sterility test, mycoplasma negative test and endotoxin test) were adopted for quality control of intermediate products / final products. It was confirmed that, in some AMED projects for practical application of regenerative medicinal research, developers often adopted or referred to the test methods which were published as scientific papers.

Taken together, the general test items are evaluated by the common test method regardless of the type of final product. On the other hand, if the test methods are not established, developers should decide the standard content or standard value of test items for quality and safety assessment as soon as possible. Therefore, we must understand that the content of the test on quality control and safety assessment varies on a case-by-case basis depending on the type of each final product. Moreover, in parallel with product development, developers need to make a research plan so that standard items can be set within the project period.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 2件）

1. Hasebe-Takada N, Kono K, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama A, 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. (2016) *Regen. Ther.* 5, 49-54.
2. Hayakawa T, Harris I, Joung J, Kanai N, Kawamata S, Kellathur S, Koga J, Lin YC, Maruyama Y, McBlane J, Nishimura T, Renner M, Ridgway A, Salmikangas P, Sakamoto N, Sato D, Sato Y, Toda Y, Umezawa A, Werner M, Wicks S. Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products. (2016) *Biologicals*. 44, 467-79.
3. 佐藤陽治. 日本発の再生医療技術によるイノベーションを進めるには (2016) 再生医療 15 (3), 241.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・安全性・有効性確保のための科学，口頭，佐藤陽治，第16回日本再生医療学会総会，2017/3/8，国内。
2. Scientific challenges for the safety of cell-based therapeutic products—Development of testing methods for tumorigenicity assessment—，口頭，佐藤陽治，World Stem Cell Summit 16, 2016/12/8，国外。
3. Recent developments in regulation for cell therapy in Japans，口頭，佐藤陽治，3rd International Alliance for Biological Standardization Conference on Cell Therapy，2016/11/2，国外。
4. Japanese guidance on risk assessment of raw materials，口頭，佐藤陽治，3rd International Alliance for Biological Standardization Conference on Cell Therapy，2016/11/2，国外。
5. Current regulatory issues on tumorigenicity assessment of human pluripotent stem cell-derived products in Japan，口頭，Sato Y，ISCI workshop: origins & implications of pluripotent stem cell (epi)genetic instability and a symposium: to honor the work of Leroy Stevens，2016/10/15，国外。
6. 再生医療等製品の造腫瘍性関連試験法，口頭，佐藤陽治，第22回GLP研修会(大阪)，2016/9/30，国内。
7. 再生・細胞医療製品の品質と安全性の評価について，口頭，佐藤陽治，創薬薬理フォーラム第24回シンポジウム，2016/9/29，国内。
8. 再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・安全性確保と規制，口頭，佐藤陽治，第26回日本医療薬学会年会，2016/9/19，国内。
9. Scientific Challenges for the safety, efficacy and quality of cell-based therapeutic products，口頭，Sato Y，Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-Asia Pacific meeting 2016，2016/9/5，国外。
10. Update on Japan's regulation of cell-based therapeutic products，口頭，Sato Y，Stem Cell & Regenerative Medicine Global Congress 2016，2016/8/23，国外。
11. ヒト細胞加工製品の造腫瘍性試験及び造腫瘍性細胞検出試験—関連ガイドラインの作成状況—，口頭，佐藤陽治，第43回日本毒性学会学術年会，2016/7/1，国内。
12. 再生医療等製品（細胞加工物）の品質とその確保のための規制，口頭，佐藤陽治，神戸医療産業都市クラスター交流会，2016/4/27，国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再生医療の安全性評価のための科学—新しい医療製品のリスクの発生源をどう測るか—，口頭，佐藤陽治，「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム 再生医療の未来を創る～リスクとベネフィットを考える～，2016/12/23，国内。
2. 再生医療の安全性評価のための科学—新しい医療製品のリスクの発生源をどう測るか—，口頭，佐藤陽治，「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム 再生医療・遺伝子治療の未来へ～リスクとベネフィットを考える～，2016/7/23，国内。

(4) 特許出願

なし