

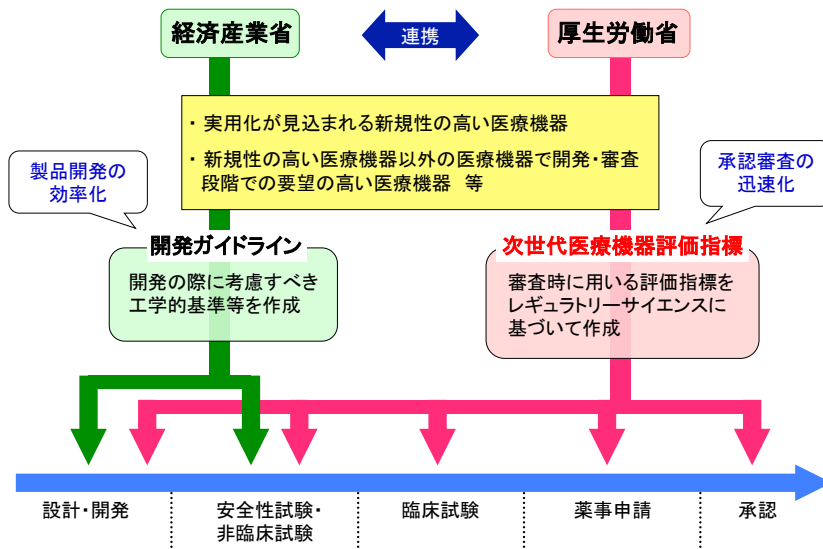


## 再生医療製品の評価指標について —次世代医療機器評価指標作成事業再生医療分野—

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

○澤田留美、加藤玲子、松岡厚子

### 次世代医療機器評価指標と開発ガイドラインの連携



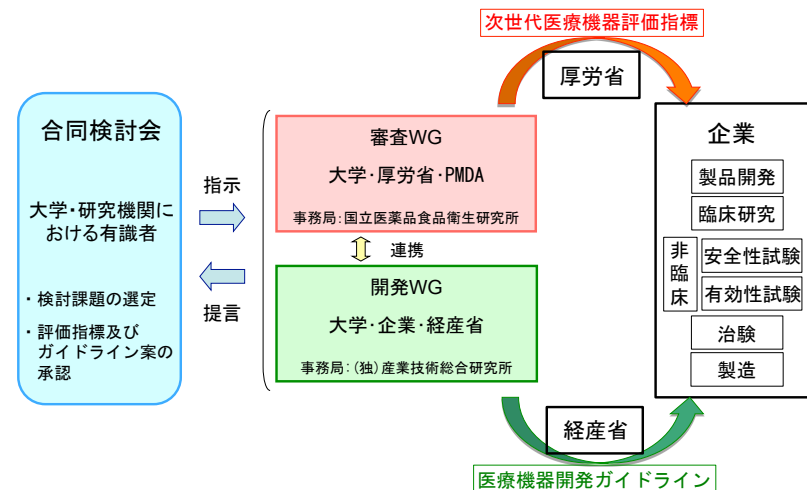
### 次世代医療機器評価指標作成事業とは？

1. 「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」(経済産業省)と「次世代医療機器評価指標検討会」(厚生労働省)の共同事業のうちの後者をさす。
2. 平成17年度よりスタート
3. 数年後に実用化が期待される新しい医療機器を対象とする。
4. 審査WGでは、評価指標(案)を作成
5. 評価指標は厚生労働省医療機器審査管理室長通知となり、実際の承認審査に活用される。

### 評価指標の位置づけ

評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項(評価項目)を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。(通知より抜粋)

### 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)及び次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)合同検討会



## 再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

### これまでに発出された次世代医療機器評価指標

再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シート*2 角膜上皮細胞シート*2 角膜内皮細胞シート*3 関節軟骨再生*4 歯周組織治療用細胞シート*5
整形外科	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント*4 整形外科用カスタムメイド人工股関節*5
神経外科	神経機能修復装置*4
胸部外科	次世代型人工心臓*1
ナビゲーション医療	骨折整復支援装置*2 関節手術支援装置*2 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置*3 コンピュータ診断支援装置*5
体外診断装置	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬*1

\*1 平成20年4月4日付け 薬食機発第0404002号

\*2 平成22年1月18日付け 薬食機発0118第1号

\*3 平成22年5月28日付け 薬食機発0528第1号

\*4 平成22年12月15日付け 薬食機発1215第1号

\*5 平成23年12月7日付け 薬食機発1207第1号

薬食機発1207第1号  
平成23年12月7日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。今般、歯周組織治療用細胞シート、整形外科用カスタムメイド人工股関節及びコンピュータ診断支援装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますようお願いいたします。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米國医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

記

- 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項(評価項目)を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
- 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H17~19年度)
- 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案 (H19年度)
- 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案 (H20年度)
- 関節軟骨再生に関する評価指標素案 (H21年度)
- 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H22年度)

### 通知

- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

薬食機発1207第1号

平成23年12月7日

各都道府県衛生主管部(局)長殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課

医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、歯周組織治療用細胞シート、整形外科用カスタムメイド人工股関節及びコンピュータ診断支援装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますようお願いいたします。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米國医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

記

- 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項(評価項目)を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
- 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

## 再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 1) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H17～19年度)
- 2) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案 (H19年度)
- 3) 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案 (H20年度)
- 4) 関節軟骨再生に関する評価指標素案 (H21年度)
- 5) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H22年度)

### 通知

- 1) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 2) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 3) 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

## 再生医療(細胞シート)審査WG 平成17年度 報告

平成18年3月16日

### 審査WGメンバー構成(敬称略)\*

\*所属役職名等は当時のまま

#### 座長

米田正始 京都大学 医学部 心臓血管外科 教授

#### 委員(五十音順)

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授  
菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 助教授  
篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長  
永谷憲歳 国立循環器病センター研究所 先進工学センター 再生医療部 部長  
松山晃文 大阪大学 医学部付属病院未来医療センター 主任研究員

#### 事務局

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長  
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究員  
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究員

## 第1回会議の課題とポイント

平成17年12月28日開催

### 今年度における活動方針

17年度は、東京女子医科大学岡野光夫先生らのグループが開発した温度応答性培養皿(ポリN-イソプロピルアクリルアミド)を利用して作成した細胞シートを実際に医療機器として審査する場合の問題点を列挙することを最低ラインの目標とする。今年度は、自己骨格筋芽細胞を用いた場合から検討し、審査ガイドライン(評価指標)の作成のための参考資料を作成していく方針である。

#### 【検討事項】

「心筋シート」に関連するこれまでの問題点について、材料の開発から臨床試験までのいくつかの段階毎に抽出する。その作業の分担は以下の通り。

#### 【基本事項の作業分担】

- |  |   |
|--|---|
| 1. 心筋シート作製のために用いる材料(温度応答性培養皿;NIPAAm)について<br>[菊池委員] | 5. 試験を含む臨床試験について<br>[岡野委員]  |
| 2. 前臨床段階(細胞レベル・動物レベル)について<br>[松山委員]                | 6. 全行程における安全性検査(ウイルスチェック等)や海外のガイドラインの改訂システムなど(カナダの状況)について<br>[篠崎委員] |
| 3. 臨床段階(移植後、有効性など)について<br>[永谷委員]                   | 7. 国際動向(ISO、ASTM関連)について<br>[事務局]                                    |
| 4. 前臨床と臨床をつなぐ大動物レベルについて<br>[松山委員及び永谷委員]            | 8. 総論<br>[米田座長]   |

## 平成17年度の討議概要

#### ■ 平成17年度の検討内容の方向性

17年度は時間的な関係もあり、自己の骨格筋芽細胞の細胞シートという点に比較的限制して評価指標の作成を目指した調査を行う。

#### ■ 討議内容

・「心筋シート」→「細胞シート」へWG名を変更

・自己の骨格筋芽細胞を使った場合、厚生科学審議会の「幹細胞等を用いた臨床研究」における範疇とかなり重なる可能性があるため、両者の整合性をとるべき  
→同審議会より提案された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(案)」を参考資料として報告書へ添付する事とした。

・「細胞シート」を用いた際の有害事象について、不整脈のことで、そして予後改善の確率が有害事象のそれより遥かに高いが有害事象自体はあり得る事を承諾書に明記した上でインフォームド・コンセントを行う等問題点を列挙  
→その上でその対処に必要な情報を入れる事、また、有害事象が起きた場合の手当てを考えておく必要がある事等が指摘された。

・動物レベルでの前臨床試験の際に細胞シートの腫瘍原性についての検討の必要性及び不整脈の動物モデルについての問題点が挙げられた。

#### ■ 審査の参考となる資料の収集 → 現状の調査

## 調査内容 -1

平成18年3月15日

### (1) 総論

- 1-1. 循環器系の再生医療の最先端  
京都府立医大循環器病制御学 松原弘明先生
- 1-2. 国内と海外の再生医療調査  
Imperial College London 鈴木憲先生
- 1-3. 心筋の再生医療の最先端  
長良医療センター心臓血管外科 富田伸司先生
- 1-4. PADに対する血管新生療法—世界の現状と今後の展望—  
名古屋大学血管外科 古森公浩先生

#### 補足

総論は、Myoblastに限定せず広く一般に。情報・読み物としても使える内容をめざす。

### (2) 各論

- 2-1. 細胞培養の問題点—心臓領域での再生細胞療法にむけて  
大阪大学心臓血管外科 澤芳樹先生
- 2-2. 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): ドナー年齢による培養成績の違いなど  
京都大学心臓血管外科 丹原圭一先生
- 2-3. 心臓領域での細胞移植—移植細胞と治療成績—  
埼玉医大心臓血管外科 五條理志先生
- 2-4. 心臓領域での細胞移植: 移植細胞のカクテル化と治療成績  
大阪大学心臓血管外科 澤芳樹先生
- 2-9. 心臓領域での細胞移植  
千葉大学循環器内科 小室一成先生
- 2-10. 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 今後の課題など  
京都大学心臓血管外科 長澤淳先生

## 再生医療(細胞シート)審査WG 平成18年度 報告

平成19年5月21日

審査WGメンバー構成(敬称略)\*

\*所属役職名等は当時のまま

#### 座長

米田正始 京都大学 医学部 心臓血管外科 教授

#### 委員(五十音順)

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授  
菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 助教授  
菰田 弘 大阪大学 医学部付属病院未来医療センター 特任研究員  
篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長  
永谷憲蔵 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 再生医療部 部長

#### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

田中克平 医薬品医療機器総合機構 生物系審査部 部長  
新見裕一 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 部長  
末岡明伯 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課

#### 事務局

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長  
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官  
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究員

## 調査内容 -2

平成18年3月15日

### (3) 調査事項

#### 3-1. 骨格筋芽細胞シート作成のための温度応答性培養皿 菊池明彦委員

温度応答性培養皿の調製

1. 原材料・規格
2. 温度応答性高分子による培養皿表面の修飾
3. 培養皿表面への温度応答性高分子の固定とその確認
4. 未反応の遊離モノマー、非固定高分子の洗浄と汚染物等の有無の確認
5. 滅菌バリデーション、材料調製の再現性

#### 3-2. 細胞シート製造過程について 松山晃文委員

製本標準書など添付文書/細胞シート製造にかかる原物質(細胞・組織)の採取医療機関、由来、採取部位、採取工程管理/細胞シート製造施設/採取した細胞・組織の保存/細胞シート製造にかかる原物質・中間産物の包装・輸送、処理工程管理/細胞の回収率、生存率/細胞シート製造にかかる原物質・中間産物の処理工程に用いる試薬・薬剤/細胞シートに残存しうる異種由来物質の評価、処理工程由来物質の評価/細胞シートに用いる原物質・中間産物の無菌検査/細胞シート製造過程における細胞機能評価/細胞シート製造にかかる原物質・中間産物の保存  
細胞シートにかかる動物実験に関する指針

#### 3-3. 臨床段階(移植後、有効性など)について 永谷憲蔵委員

第1章 被験者

1. 被験者の選定
2. 対象疾患等
3. 選択基準
4. 除外基準
5. 医療機器との併用の必要性の有無・注意すべき点

第2章 研究の体制

第3章 安全性と有効性の評価

<安全性・有効性の評価項目>

- ① 臨床症状の観察
- ② 血液検査・尿検査
- ③ 動脈血ガス検査
- ④ 標準12誘導心電図
- ⑤ Holter心電図、加算平均心電図
- ⑥ 胸部CT: シート内の腫瘍や石灰化の有無をみる
- ⑦ 心臓超音波検査
- ⑧ 胸部レントゲン2方向
- ⑨ 心筋シンチグラフィ
- ⑩ カテーテル検査

<不整脈に関する検査>

- 1) 標準12誘導心電図
  - 2) Holter心電図
  - 3) 加算平均心電図
  - 4) T wave alternans (TWA)
  - 5) 電気生理学的検査 (EPS)
- <細胞シートの固定と不具合発生リスク>  
第4章 インフォームド・コンセント

#### 3-4. ISOおよびASTM国際動向等について 事務局

#### 3-5. まとめ (現制度の問題点と将来への提言を含めて) 米田正始座長

## 再生医療(細胞シート)審査WGの基本方針と経緯

### 基本方針

重症心不全患者の治療を目的とした「細胞シート」の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標(素案)の作成を目指す。

#### <平成17年度>

自己の骨格筋芽細胞の細胞シートを対象として検討。

<主な調査事項>

心筋再生を目指した細胞治療に関する国内外の最新情報を収集

<主な検討事項>

「細胞シート」に関連するこれまでの問題点について列挙。

材料の開発から臨床試験に至るまでのいくつかの段階毎に問題点を抽出。

評価指標(素案)の作成を目指して、たたき台を作成した。

項目

- 1) 骨格筋芽細胞シート作製のための温度応答性培養皿
- 2) 細胞シート製造過程について
- 3) 臨床段階(移植後、有効性など)について



## 平成18年度の討議概要

- 平成18年度の検討内容の方向性
  - 1) 間葉系幹細胞等を用いた細胞シートないし細胞移植について
  - 2) 基材開発（多孔性膜への温度応答機能の導入）
- 評価指標（素案）のたたき台→基本骨格作りへ  
17年度報告書の公開後寄せられた意見・要望等を踏まえ、下記内容について再検討した。その改訂版を18年度報告書として公開した。
  - ・細胞シート製造過程について
    - 1) 細胞シートに残存しうる処理工程由来物質の評価の項について
    - 2) 細胞シート製造過程における細胞機能評価の項について
    - 3) 細胞シート製造にかかる原物質・中間産物の保存の項について
    - 4) 細胞シートの機能評価基準の項について
    - 5) 細胞シートにかかる動物実験に関する指針の項における腫瘍原性について
  - ・臨床段階（移植後、有効性など）について
    - 1) 使用するVASについて
    - 2) 不整脈に関する前臨床試験の項目について
- 審査の参考となる資料の収集
  - ・不整脈モデルについて
  - ・拒絶反応モデル（allo）について—ヒト化マウス—
  - ・間葉系幹細胞（由来の違いについて）
  - ・骨格筋芽細胞
  - ・血清の問題について
  - ・基材開発としての多孔性膜への温度応答機能の導入について
  - ・アロ移植の現状

## 平成18年度審査WG報告書の目次と次年度に向けて

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>1. 評価指標作成に向けて</b></p> <p>1-1. 細胞シート製造過程について</p> <p>1-2. 細胞シートにかかる動物実験に関する指針</p> <p>1-3. 臨床段階（移植後、有効性など）について</p> <p><b>2. 調査事項</b></p> <p>2-1. 再生医療における不整脈モデル</p> <p>2-2. ヒト化マウスを用いた再生医療実現のためのトランスレーショナルリサーチ</p> <p>2-3. アロ移植の現状および組織適合性評価試験について</p> <p>2-4. 細胞ソースとしての間葉系幹細胞</p> <p>2-4-1. 間葉系幹細胞の同定（1）</p> <p>2-4-2. 間葉系幹細胞の同定（2）</p> <p>2-4-3. 間葉系幹細胞の同定（3）</p> <p>2-5. 骨格筋芽細胞移植による心臓再生の現状と機序</p> | <p>2-6. 再生医療とサイトカイン</p> <p>2-6-1. FGF (Fibroblast growth factor)</p> <p>2-6-2. インスリン様増殖因子 (IGF-1) と骨髄間葉系幹細胞併用による心血管再生療法の可能性</p> <p>2-6-3. HGFを基盤とした再生医療の現状と展望</p> <p>2-6-4. VEGFによる血管新生促進療法</p> <p>2-6-5. アンジオポエチンと血管新生</p> <p>2-7. 再生医療製品における血清の安全使用</p> <p>2-8. 細胞シート調製のための多孔性温度応答性培養皿の調製</p> |
|--|---|
- 参考文献**
1. 心筋の機能におけるギャップ結合機能評価の重要性について
  2. 軟寒天コロニー形成試験法およびヌードマウス移植腫瘍性試験について
  3. オーストラリアにおけるmedical deviceのRegulationについて

### 次年度に向けて

18年度に作成した評価指標（素案）基本骨格→評価指標（素案）作成へ  
・評価指標（素案）基本骨格との照らし合わせ

- 1) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」
- 2) 医薬発第1314号の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」  
**（19年度に改訂予定であるため改訂後に作業）**

## 再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知（それぞれ「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」）をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 1) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案（H17～19年度）
- 2) **角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案（H19年度）**
- 3) 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案（H20年度）
- 4) 関節軟骨再生に関する評価指標素案（H21年度）
- 5) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案（H22年度）

### 通知

- 1) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 2) 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 3) 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

## 再生医療（細胞シート）審査WG 平成19年度 報告

平成20年3月24日

### 審査WGメンバー構成（敬称略）\*

\*所属役職名等は当時のまま

#### 座長

篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長

#### 委員（五十音順）

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授  
菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授  
永谷憲歳 国立循環器病センター研究所 先進工学センター 再生医療部 部長  
西田幸二 東北大学 大学院医学系研究科 教授  
松山晃文 大阪大学 医学部付属病院未来医療センター 特任准教授

#### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長  
新見裕一 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 部長  
末岡明伯 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課

#### 事務局

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長  
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官  
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究員

## 再生医療(細胞シート)審査WGの基本方針と経緯

### 基本方針

治療を目的とした「細胞シート」の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標(素案)の作成を目指す。

#### <平成17年度>

自己の骨格筋芽細胞の細胞シートを対象として検討。

<主な調査事項>

心筋再生を目指した細胞治療に関する国内外の最新情報を収集

<主な検討事項>

「細胞シート」に関連するこれまでの問題点について列挙。

材料の開発から臨床試験に至るまでのいくつかの段階毎に問題点を抽出。

#### <平成18年度>

評価指標(素案)のたたき台→基本骨格作りへ

17年度報告書の公開後寄せられた意見・要望等を踏まえ、下記内容について再検討した。

・細胞シート製造過程について

- 1) 細胞シートに残存しうる処理工程由来物質の評価の項について
- 2) 細胞シート製造過程における細胞機能評価の項について
- 3) 細胞シート製造にかかる原物質・中間産物の保存の項について
- 4) 細胞シートの機能評価基準の項について
- 5) 細胞シートにかかる動物実験に関する指針の項における腫瘍原性について

・臨床段階(移植後、有効性など)について

- 1) 使用するVASIについて
- 2) 不整脈に関する前臨床試験の項目について

平成19年度の討議対象：重症心不全細胞治療用細胞シート+角膜上皮細胞シート

### 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標(案)

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的要件は、平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知別添2(以下「平成12年指針」という。)及び平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「自己由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。本ガイドラインは、細胞・組織加工医薬品等のうち特に**重症心不全等の治療を目的として心臓に適用されるもの(細胞シート製品を含む)**について、基本的要件に加えて留意すべき要件を示すものである。

はじめに

1. 本ガイドラインの対象

2. 用語の定義

3. 細胞・組織医薬品等の製造工程及び品質管理について

- 細胞シート製品の品質管理上の留意点
- ① 細胞シート製品の形状評価
  - ② 細胞シート製品の構造的評価
  - ③ 細胞シート製品の力学的特性評価
  - ④ 温度感受性培養皿を用いた細胞シート製品の輸送

4. 非臨床評価について

- (1) 安全性の評価
  - ① 催不整脈性に関する検討
  - ② 塞栓による心筋梗塞発症に関する検討
  - ③ 血清学的評価
- (2) 有効性の評価
  - ① 心機能の評価
  - ② 血流の評価
  - ③ 形態学的評価
  - ④ 血清学的評価

5. 臨床評価について

- ① 不整脈性に関する検査の実施
- ② 腫瘍または石灰化の有無の確認

## 平成19年度の討議概要

■ 平成19年度の検討内容

- 1) **重症心不全細胞治療用細胞シート**の評価指標素案を19年度中に完成させる。
- 2) **角膜上皮細胞シート**の評価指標素案の作成に取り組む。
- 3) **医薬発第1314号通知の改訂版**が公表された後に、本WGにて作成した評価指標素案との照らし合わせを行う。

■ **医薬発第1314号通知の改訂版「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」をベースにした評価指標素案作成の方向性**

・「医薬発第1314号通知改訂版」は、再生医療に使われる細胞組織加工製品全般についての安全性と品質についての評価項目をリストしたもので、いろいろな細胞を対象としており、評価すべきポイントについては全て網羅するような形でまとめているため、本WGで作成する評価指標については**心筋、角膜それぞれに特化して「1314号通知改訂版」をフォローしていく。**

・**心筋**については、どういう評価項目でどういう非臨床の動物試験を行うのが適切なかの、臨床評価としてどういった評価を行うのが適切なのかなど、特に心筋に特化した留意点を中心にまとめる。そして全体としては「医薬発第1314号通知改訂版」を参考にする旨、前文として書く。

・**角膜**についての考え方も心筋と同様に共通事項については「医薬発第1314号通知改訂版」の記載に任せ、角膜に特化した部分を上乗せしたような評価指標を作っていく。

・温度応答性培養皿そのものについての評価指標は、現段階で特化した評価指標を作るのは難しいと考え、本WGの今年度の報告書の中に位置づける。

### 角膜上皮細胞シートに関する評価指標(案)

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的要件は、平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知別添2(以下「平成12年指針」という。)及び平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「自己由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。本ガイドラインは、細胞・組織加工医薬品等のうち特に**角膜上皮腫瘍等の治療を目的として適用されるもの(細胞シート製品を含む)**について、基本的要件に加えて留意すべき要件を示すものである。

はじめに

1. 本ガイドラインの目的

2. 用語の定義

3. 最終製品の品質管理について

- (1) 確認試験について
- (2) 純度試験について
- (3) 効能試験について

4. 効力又は性能を裏付ける試験について

- (1) 細隙顕微鏡検査による角膜の評価
- (2) 形態学的評価

5. 臨床試験について

# 平成19年度審査WG報告書の目次

薬食機検0118第1号  
平成22年1月18日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。今般、骨折整復支援装置、関節手術支援装置、重症心不全細胞治療用細胞シート及び角膜炎上皮細胞シートの評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますようお願いいたします。なお、本通知の抄しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米田医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することとしております。

記

- 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
- 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

## 1. 細胞シート評価指標

- 重症心不全細胞治療用細胞シート評価指標(案)
- 角膜上皮細胞シート評価指標(案)
- 培養上皮細胞シート作製のための温度応答性培養皿について

## 2. 調査事項

- 心筋再生に関して
  - 自己培養骨格筋芽細胞シート移植による拡張型心筋症の再生治療
  - 心臓幹細胞 Cardiac Stem Cell
- 角膜内皮に関して
  - 角膜内皮の海外およびわが国の研究開発状況と国内外における産業化の状況
  - 角膜内皮再生を目指した細胞および細胞シート移植—角膜内皮再生の最先端と今後の発展性—
  - 角膜内皮細胞治療の必要性和国内外での患者予測
- 再生医療製品の開発に関わる企業の立場から評価指標への要望など
  - 次世代評価指標(再生)について
  - これまでの経験とそれに基づく細胞シート評価指標策定及び審査指標に関する意見及び要望
  - 実用化促進のための審査指標に対する要望等
  - 角膜再生に期待する評価指標

(別添3)

### 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標

#### 1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。))及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。))に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に重症心不全等の治療を目的として心臓に適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち当該製品に特有の留意すべき事項を示すものである。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、**重症心不全治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品**について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。重症心不全とは、一般にNYHA分類でⅢ度以上のものをいうが、製品の適応疾患については、単に重症心不全とするのではなく、例えば、NYHA分類でⅢ度以上、左室駆出率(LVEF)35%未満、心臓移植以外に治療手段がない等、既存の治療方法も考慮し、適切かつ具体的な基準を設定すること。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するかどうか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

### 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標の項目

#### 1. はじめに

#### 2. 本評価指標の対象

#### 3. 本評価指標の位置づけ

#### 4. 用語の定義

- 心不全
- 細胞シート
- 支持体

#### 5. 評価に当たって留意すべき事項

- 製品の品質管理
  - 形状について
  - 構造について
  - 力学的特性について
  - 構成細胞及び細胞の分化度について
  - 細胞シート製品の運搬について
- 非臨床試験
  - 形態学的評価
  - 催不整脈性の評価
  - 血清学的評価
  - 心機能、血流評価
  - 細胞シートの使用方法、使用量等に関する評価
- 臨床試験(治験)

(別添4)

### 角膜上皮細胞シートに関する評価指標

#### 1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。))及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。))に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜上皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、**角膜上皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品**について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

### 角膜上皮細胞シートに関する評価指標の項目

#### 1. はじめに

#### 2. 本評価指標の対象

#### 3. 本評価指標の位置づけ

#### 4. 用語の定義

- (1) 角膜上皮
- (2) 角膜上皮障害
- (3) 輪部
- (4) 細胞シート
- (5) 支持体
- (6) バリア機能
- (7) 細隙顕微鏡検査

#### 5. 評価に当たって留意すべき事項

- (1) 製品の品質管理
  - ① 形状について
  - ② 構成細胞、細胞の特性等について
  - ③ バリア機能について
  - ④ 細胞シート製品の運搬について
  - ⑤ 支持体について
- (2) 非臨床試験
  - ① 細隙顕微鏡検査による角膜の評価
  - ② 形態学的評価
- (3) 臨床試験(治験)

## 再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付け薬食発第0208003号、平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 1) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H17~19年度)
- 2) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案 (H19年度)
- 3) **角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案 (H20年度)**
- 4) 関節軟骨再生に関する評価指標素案 (H21年度)
- 5) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H22年度)

### 通知

- 1) 平成22年1月18日付け薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 2) 平成22年1月18日付け薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 3) **平成22年5月28日付け薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1**
- 4) 平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 5) 平成23年12月7日付け薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

## 再生医療(細胞シート)審査WG 平成20年度 報告

平成21年3月17日

### 審査WGメンバー構成(敬称略)\*

\*所属役職名等は当時のまま

#### 座長

西田幸二 東北大学 大学院医学系研究科 教授

#### 委員(五十音順)

天野史郎 東京大学 医学部附属病院 角膜移植部 准教授

稲富 勉 京都府立医科大学 眼科学教室 講師

大橋一夫 東京女子医科大学 先端生命医学研究所 准教授 (肝臓再生TF)

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

菊池明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授

篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長

寺井崇二 山口大学 大学院医学系研究科消化器病態内科学 講師(肝臓再生TF)

松山晃文 大阪大学 医学部附属病院未来医療センター 特任准教授 (肝臓再生TF長)

#### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長

新見裕一 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 部長

#### 事務局

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官



## 再生医療(細胞シート)審査WGの基本方針と経緯

### 基本方針

治療を目的とした「細胞シート」の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

#### <平成17～18年度まで>

##### 重症心不全細胞治療用評価指標(素案)の検討

###### 評価指標(素案)のたたき台→基本骨格作りへ

- 細胞シート製造過程について
- 臨床段階(移植後、有効性など)について

###### 審査の参考となる資料の収集

- 不整脈モデルについて
- 拒絶反応モデル(allo)について—ヒト化マウス—
- 間葉系幹細胞(由来の違いについて)
- 骨格筋芽細胞
- 血清の問題について
- 基材開発としての多孔性膜への温度応答機能の導入
- アロ移植の現状

#### <平成19年度>

平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知をベースとしてそれぞれに特化した内容の2つの評価指標素案を作成

- 1) **重症心不全細胞治療用細胞シート**の評価指標素案
- 2) **角膜上皮細胞シート**の評価指標素案

平成20年度の討議対象：**角膜内皮細胞シート評価指標素案作成**  
**肝臓再生に関する調査**

## 角膜内皮細胞シートに関する評価指標(案)

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に**角膜内皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品**について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

1. 目的
2. 用語の定義
3. 最終製品の品質管理について
  - (1) 確認試験について
    - 細胞の形態の観察
    - 細胞シートの形成確認
    - 角膜内皮特異的マーカーの確認
    - 細胞の分化状態と増殖性ととの関連に関する指標 など
  - (2) 純度試験について
    - 内皮系細胞マーカーを用いた均一性の解析等
  - (3) 効能試験について
    - バリア機能の関連マーカーの発現解析など
4. 効力または性能を裏付ける試験について
  - (1) 細胞顕微鏡検査による角膜の評価
  - (2) 角膜厚の評価
  - (3) スペキュラーマイクロスコープによる角膜内皮の密度・形態の評価
  - (4) 形態学的評価
  - (5) 安全性の評価
5. 臨床試験
  - (1) 対象疾患の設定:角膜内皮機能不全による水疱性角膜炎
  - (2) 目的とする効果
  - (3) 臨床試験におけるエンドポイント
  - (4) 期間
6. 参考文献

## 平成20年度の討議概要

### ■ 平成20年度討議内容

#### 1) 角膜内皮細胞シートの評価指標素案の作成

- 平成20年2月8日及び同9月12日付のヒト(自己及び同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保についての内容を基に、角膜内皮細胞シートに特化した留意事項についてとりまとめることとした。
- 角膜内皮疾患を対象とするヒト由来細胞・組織加工医療機器の評価指標作成のための議論すべき点を挙げ、特に製造方法、非臨床試験、臨床試験などについて討議され、最終的に角膜内皮細胞シートの評価指標素案を作成した。

#### 2) 肝臓再生に関する現状の調査

- 全4回のWG会議と1回のTF会議において肝臓再生に関する現状について討議し、今年度は委員を含む下記の5名の専門家による調査を実施した。  
大阪大学医学部附属病院未来医療センター 松山晃文  
山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 寺井崇二  
東京女子医科大学先端生命医科学研究所 大橋一夫  
山形大学 河田純男  
東京大学分子細胞生物学研究所 宮島篤

#### 3) 細胞プロセッシングセンター(CPC)の現状について

- 京都大学医学部附属病院の笠井泰成先生をWG会議に招聘し、「細胞プロセッシングセンターの管理と運営—その現状と課題—」について議論した。

(別添1)

### 角膜内皮細胞シートに関する評価指標

#### 1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に**角膜内皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品**について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、**角膜内皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品**について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

## 角膜内皮細胞シートに関する評価指標の項目

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 本評価指標の位置づけ
- 用語の定義
  - 角膜内皮
    - 角膜内皮障害
    - 細胞シート
    - 支持体
    - ポンプ機能
    - バリア機能
  - 細隙灯顕微鏡検査
- 評価に当たって留意すべき事項
  - 製品の品質管理
    - 形状について
    - 構成細胞、細胞の特性等について
    - バリア機能について
    - 細胞シート製品の運搬について
    - 支持体について
  - 非臨床試験
    - 細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価
    - 角膜厚の評価
    - スベキュラーマイクロスコープによる角膜内皮細胞の密度・形態の評価
    - 形態学的評価
    - 安全性の評価
  - 臨床試験(治験)
- 参考情報

## 再生医療審査WG 平成21年度 報告

平成22年3月15日

### 審査WGメンバー構成(敬称略)\*

\*所属役職名等は当時のまま

#### 座長

中村憲正 大阪保健医療大学 保健医療学部 教授

#### 委員(五十音順)

牛田多加志 東京大学 大学院医学系研究科附属 疾患生命工学センター再生医療工学部門 教授  
佐藤正人 東海大学 医学部 外科学系整形外科 准教授  
佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長  
勝呂 徹 東邦大学 医学部 整形外科教室 教授  
堤 定美 日本大学 歯学部 特任教授  
星 和人 東京大学大学院医学系研究科 軟骨・骨再生医療寄附講座(富士ソフト) 特任准教授  
松山晃文 (財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所 グループリーダー

#### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長  
末岡明伯 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課

#### 事務局

松岡厚子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長  
澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 室長  
加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

## 再生医療審査WGの基本方針とこれまでの活動

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H17~19年度)
- 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案 (H19年度)
- 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案 (H20年度)
- 4) 関節軟骨再生に関する評価指標素案 (H21年度)**
- 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H22年度)

### 通知

- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 4) 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1**
- 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

## 再生医療審査WGの基本方針と経緯

### 基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

### <平成17~20年度>

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 重症心不全細胞治療用細胞シートの評価指標素案
- 角膜上皮細胞シートの評価指標素案
- 角膜内皮細胞シートの評価指標素案

平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」の別添3と別添4

### <平成21年度>

近年、わが国では高齢社会を迎え、変形性関節症の増加は著しく、本症による中高年者の日常生活動作(ADL)低下の問題は大きな社会問題となりつつある。従って有効な軟骨の治療法の開発は急務であり、近年、軟骨組織を対象として再生医療的手法(軟骨細胞や軟骨細胞への分化能を有する間葉系幹細胞移植)を用いた新規治療法が研究されている。

→ **関節軟骨再生  
評価指標素案作成**

# 平成21年度の討議概要

## ■ 平成21年度討議内容

### 1) 関節軟骨再生の評価指標素案の作成

・平成20年2月8日及び同9月12日付のヒト(自己及び同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保についての内容を基に、**関節軟骨再生に特化した留意事項**についてとりまとめることとした。

・**損傷関節軟骨を対象**とするヒト由来細胞・組織加工医療機器の評価指標作成のための議論すべき点を挙げ、培養軟骨の開発についての**規制に関する海外の最新情報**(FDA、EMEA、韓国の情報)を踏まえて、細胞ソース、力学的適合試験、非臨床試験、臨床試験(治験)などについて討議され、最終的に関節軟骨再生の評価指標素案を作成した。

### 2) 関節軟骨再生に関する現状の調査

・WG会議に各分野の専門家を招聘し、下記の関節軟骨再生に関する最新の研究内容について議論した。

- 「自家培養軟骨細胞移植術—臨床応用への道のり—」 広島大学 安達伸生
- 「間葉系幹細胞研究と再生医療への臨床応用」 国立成育医療センター 梅澤明弘
- 「無血清培地によるMSCの増幅と安全性の検討」 広島大学 加藤幸夫
- 「Clinical treatment using cultured autologous chondrocyte and regulatory aspects」 The Catholic University (Korea) Seok-Jung Kim

(別添1)

## 関節軟骨再生に関する評価指標

### 1. はじめに

(略)

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。)又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。)について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、**損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等**について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

# 関節軟骨再生に関する評価指標(案)

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に定められているところである。本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に**損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器**(以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。)又は**ヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器**(以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。)について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

- |                   |   |
|-------------------|---|
| 1. はじめに           | (5) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性<br>(6) 力学的適合試験        |
| 2. 本評価指標の対象       | (7) 製品の安定性試験<br>(8) 細胞の造腫瘍性・過形成<br>(9) 効能試験 |
| 3. 本評価指標の位置づけ     | 6. 効力または性能を裏付ける試験について                       |
| 4. 用語の定義          | 7. 体内動態について                                 |
| 5. 評価に当たって留意すべき事項 | 8. 臨床試験(治験)                                 |
| (1) 細胞数および生存率     | 9. 参考文献                                     |
| (2) 確認試験          |   |
| (3) 細胞の純度試験       |   |
| (4) 細胞の培養期間の妥当性   |   |

## 関節軟骨再生に関する評価指標の項目

### 1. はじめに

### 2. 本評価指標の対象

### 3. 本評価指標の位置づけ

### 4. 用語の定義

- (1) 軟骨細胞
- (2) 間葉系幹細胞
- (3) 粘着性
- (4) 中間製品

### 5. 評価に当たって留意すべき事項

- (1) 細胞数及び生存率
- (2) 細胞の培養期間の妥当性
- (3) 確認試験
- (4) 細胞の純度試験
- (5) 力学的適合試験
- (6) 効能を裏付ける品質試験
- (7) 製品の安定性試験
- (8) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性
- (9) 細胞の造腫瘍性・過形成

### 6. 効力又は性能を裏付ける試験について

### 7. 体内動態について

### 8. 臨床試験(治験)

基本方針

治療を目的とした再生医療製品の臨床応用に向けて、審査の参考となる資料の提供と、評価指標の作成を目指す。

平成20年2月8日付薬食発第0208003号、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(それぞれ「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」、「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」)をベースとしてそれぞれに特化した内容の評価指標素案を作成

- 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H17～19年度)
- 角膜上皮細胞シートに関する評価指標素案 (H19年度)
- 角膜内皮細胞シートに関する評価指標素案 (H20年度)
- 関節軟骨再生に関する評価指標素案 (H21年度)
- 5) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案 (H22年度)**

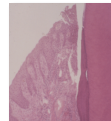
通知

- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3
- 平成22年1月18日付薬食機発0118第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添4
- 平成22年5月28日付薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1
- 5) 平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1**

平成22年度の討議概要

WG会議日程

- 第一回：H22. 9.24
- 第二回：H22.11. 9
- 第三回：H22.12.17
- 第四回：H23. 3.10



平成22年度討議内容

1) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標素案の作成

平成20年2月8日及び同9月12日付のヒト(自己及び同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保についての内容を基に、**歯周組織治療用細胞シートに特化した留意事項**についてとりまとめる。

2) 歯周組織再生に関する現状の調査

- 細胞やサイトカインを使用した歯周病治療の国内・海外の現状について (村上)
- 歯に関係する組織の再生について (辻)
- 細胞シートの海外の動向について (岩田)
- 骨の再生について (山口)
- 歯周組織再生治療における細胞移植について (和泉)
- 自己骨髄幹細胞移植による歯周組織再生治療と課題 (栗原)

審査WGメンバー構成(敬称略)\*

\*所属役職名等は当時のまま

座長

西田幸二 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学)教授

委員(五十音順)

- 和泉雄一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 教授
- 岩田隆紀 東京女子医科大学 先端生命医学研究所 特任講師
- 辻 孝 東京理科大学 総合研究機構 教授
- 村上伸也 大阪大学大学院歯学系研究科 口腔分子免疫制御学講座 教授
- 山口 朗 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野 教授
- 吉江弘正 新潟大学歯学総合研究科 摂食環境制御学講座 教授
- 栗原英見 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野 教授 (第3.4回WG参加)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

- 鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 部長
- 馬場俊輔 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 主任専門員
- 磯部総一郎 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 部長
- 長瀬喜則 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 医療機器基準課

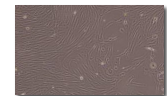
事務局

- 松岡厚子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
- 澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
- 加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官

歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標(案)

- ・対象疾患： **歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)**
- ・対象とする歯周組織治療用細胞シート：

シート	細胞ソース
細胞のみ	骨膜細胞 歯根膜細胞
細胞+スキャホールド	骨髄由来間葉系幹細胞 脂肪由来間葉系幹細胞



ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に示されているところである。本評価指標は、**歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用される医療機器であって細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。)**について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 本評価指標の位置づけ
- 用語の定義
- 評価に当たって留意すべき事項
  - 製品の品質管理
  - 非臨床試験
  - 臨床試験(治験)
- 参考文献



(別添1)

### 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

#### 1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)、平成20年9月12日付薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知(以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。)に示されているところである。

本評価指標は、歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用される医療機器であって細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。))について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、**歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用されるヒト骨髄細胞加工医療機器、ヒト歯根膜細胞加工医療機器、ヒト骨髄由来間葉系細胞加工医療機器及びヒト脂肪由来間葉系幹細胞加工医療機器のうち細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。以下同じ。))**について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

### 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標の項目

- |   |   |
|---|---|
| <p>1. はじめに</p> <p>2. 本評価指標の対象</p> <p>3. 本評価指標の位置づけ</p> <p>4. 用語の定義</p> <p>(1) 歯周組織</p> <p>(2) 硬組織</p> <p>(3) 歯周基本治療</p> <p>(4) 細胞シート</p> <p>(5) 支持体</p> <p>(6) 組織付着療法</p> <p>(7) 臨床的アタッチメントゲイン</p> <p>(8) 歯槽骨(同義語:歯槽突起)</p> <p>(9) ブロービングデプス</p> <p>(10) 歯肉退縮</p> | <p>5. 評価に当たって留意すべき事項</p> <p>(1) 製品の品質管理</p> <p>①最終製品の性状</p> <p>②細胞数および生存率</p> <p>③確認試験</p> <p>④細胞の純度試験</p> <p>⑤非細胞材料および最終製品の生体適合性</p> <p>⑥効能試験</p> <p>(2) 非臨床試験</p> <p>(3) 臨床試験(治験)</p> <p>①対象疾患</p> <p>②対象部位の選択</p> <p>③観察・測定項目</p> <p>a) 有効性</p> <p>b) 安全性</p> <p>④観察期間</p> <p>⑤臨床評価について</p> <p>6. 参考情報</p> |
|---|---|

### 平成24年度以降の評価指標作成事業について(1)

平成22年12月15日付薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

#### 関節軟骨再生に関する評価指標

1. はじめに  
(略)

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。**現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。**なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

平成23年12月7日付薬食機発1207第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1

#### 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

1. はじめに  
(略)

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)等の治療を目的として適用されるヒト骨髄細胞加工医療機器、ヒト歯根膜細胞加工医療機器、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞加工医療機器及びヒト脂肪由来間葉系幹細胞加工医療機器のうち細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む。以下同じ。))について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。**現時点ではヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。**なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

### 平成24年度以降の評価指標作成事業について(2)

今後、ヒトES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞由来の製品も対象とした評価指標を作成していく可能性あり。

評価指標のベースとなる?

平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成24年9月7日付薬食発0907第6号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

通知や報告書の内容については、下記をご参照下さい。



次世代医療機器評価指標作成事業

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/index.html>

再生医療審査WG報告書

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/saisei/index.html>

次世代医療機器評価指標として発出された通知

<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/index.html>



ご清聴、ありがとうございました。