

平成 20 年度中小企業支援調査
(再生医療ビジネスの市場拡大に向けた課題に関する調査)
報告書

平成 21 年 3 月 16 日

委託元 経済産業省

委託先 株式会社 三菱化学テクノリサーチ

第1章	再生医療にかかるビジネスモデルの調査	1
第1節	再生医療製品化状況調査	1
第2節	再生医療ベンチャーIPO状況調査	10
1	製品化成功ベンチャーのIPO状況	10
2	2000年以降IPO成功再生医療関連ベンチャー	11
第3節	再生医療治験実施状況調査	13
1	世界での治験実施状況	13
2	Phase3の例	13
3	日本の臨床研究	17
第4節	有償で行える治験例	22
第5節	ビジネス状況のまとめ	24
1	製品化状況	24
2	細胞治療(薬)の状況	24
第2章	再生医療に関する制度の整備状況調査	26
第1節	再生医療に関する規制	26
1	日本	26
(1)	治験・臨床研究に関わる状況	26
(2)	再生医療に関する規制	26
1	日本の再生医療関連規制	26
2	「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」	27
3	「細胞、組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」	28
4	その他の関係する法規制	28
2	米国	29
(1)	Clinical Trial	29
1	Phase I GMP Guidance	29
2	倫理規定等の考え方	30
(2)	再生医療に関する規制	30
1	米国の再生医療関連規制	30
2	cGTP省令(21CFR 1271)	31
3	2005-2008年までに出了された再生医療関連ガイドライン例	32
4	2005-2008年までに出了された再生医療関連ガイドライン例	36
3	欧州	37
(1)	EUにおけるClinical Trialに関する規制	37
(2)	再生医療に関わる規制	39
1	全体像	39
2	Advanced Therapyの考え方	40
4	アジア	42
(1)	中国	42
(2)	韓国	42

第2節	細胞バンク	42
1	日本	42
	(1) JCRB 細胞バンク	42
	(2) 「再生医療の実現化プロジェクト」にて整備された幹細胞バンク	43
	(3) ES 細胞の分配	43
2	米国	44
	(1) 細胞バンクの状況	44
	(2) 細胞バンクの承認に関わる状況	44
3	欧州	44
	(1) 代表的細胞バンク	44
4	アジア	45
	(1) 中国	45
	(2) 韓国	45
第3節	ES 細胞研究に関わる規制	46
1	日本	46
2	米国	46
3	欧州	48
	(1) EU	48
	(2) 英国	48
	(3) ドイツ	50
	(4) フランス	50
4	アジア	50
	(1) 中国	50
	(2) 韓国	51
第3章	再生医療に関する評価基準の整備状況の調査	53
1節	学会標準	53
1	Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells	53
	(1) 序文	53
	(2) 目次	54
	(3) 導入部	54
	(4) 患者保護の考え方	55
	(5) 製造方法に関する注意事項	56
	(6) ヒトへの投与に関わる注意事項	56
	(7) リスクー利益分析	57
	(8) 少数の重症患者への特別な対応	58
2節	再生医療に関わる品質基準	60
1	GMP	60
	(1) 米国の GMP 基準	60
	(2) EU の GMP および GMP に順ずる各種基準	61
	1) GMP 基準	61
	2) Guideline	62

2	ISO 関連クリーン度に関する基準	62
3	細胞バンクに関わる基準	65
第3節	受託機関	68
1	調査目的	68
2	受託機関例	68
	(1) Angel Biotechnology (AIM: ABH)	68
	(2) Cognate BioServices	71
	(3) Lonza	72
	(4) Progenitor Cell Therapy	74
	(5) RTI Biologics, Inc.	80
第4章	ヒアリング	83
第5章	提言	84

はじめに

平成 20 年度中小企業支援調査（再生医療ビジネスの市場拡大に向けた課題に関する調査）に関する報告書をまとめる。

iPS 細胞等の幹細胞を活用した再生医療技術は、近年目覚ましい発展が見られ、新しい治療法として実用化と普及が強く望まれているが、新規技術である再生医療技術を医療現場に円滑に普及させるためには、再生医療がビジネスとして適切かつ継続的に運営されていくことが不可欠である。

このため、再生医療に適したビジネスモデルのあり方、及び再生医療の普及に必要な基盤整備について検討するため、国内外における再生医療のビジネスモデルの現状を把握するとともに、国内外の再生医療関連制度・評価基準等の整備状況等について調査し、課題の抽出を行うこととした。

本事業においては、再生医療に関する以下の項目について調査を行った。

（1）再生医療にかかる適切なビジネスモデルの検討

（a）再生医療にかかるビジネスモデルの調査

国内外における再生医療関連ビジネスのビジネスモデルの現状を把握・分析した。日本における現状を客観的に解析する目的で、再生医療関連製品の製品化状況、治験および臨床研究の実施状況の調査を行い、欧米と日本の状況比較を実施した。また、再生医療支援産業例を確認した。

（b）再生医療に関する制度の整備状況の調査

再生医療の実施のために必要な規制に関する国内外の整備状況について調査を行った。規制に関しては、治験および臨床試験に関する規制および再生医療に特化した規制状況を整理した。

（c）再生医療に関する評価基準の整備状況の調査

再生医療の実施のために必要な倫理的基準、並びに、安全性及び品質の確保のために必要な技術的基準に関する、国内外の整備状況について調査を行い、現状を俯瞰的に把握・分析し、課題を抽出する。

以上の調査をもとに、再生医療の普及のために必要な基盤整備に関する課題を規制・人材・支援産業の 3 項目にわけて整理した。再生医療普及に対する課題を整理してきて、今後政府が取り組むべき施策の方向性について議論を重ねていく観点について提言としてまとめた。

第1章 再生医療にかかるビジネスモデルの調査

再生医療にかかわるビジネスの状況を、現状販売されている製品、海外ベンチャーの IPO 状況、各国での再生医療実施状況、それに係わる制度として有償で行える治験例、等から、整理した。

第1節 再生医療製品化状況調査

1990 年代後半から新たな医療分野として興味を集めていた再生医療分野において、2002 年に代表的な再生医療企業、人工皮膚を対象としていた、AdvancedTissueScience / Organogenesis の倒産という大きな出来事があり、期待が高まっていたが故に、再生医療ベンチャーの危機が懸念された(2002年)。この2社のその後の経緯を図表 1-1-1 にまとめた。尚、売り上げは、過去の複数の資料にあたって調査した。発表資料によって売り上げデータが異なった場合は、最高額を記載とした。

図表 1-1-1 2002 年倒産した当時の代表的再生医療ベンチャーの状況

企業名	売り上げ(M\$)	企業の現状	製品
AdvancedTissueScience	24.8 (2001年)	Smith&Nephw(医療機器の大手メーカー)が技術を買収	TransCyte (旧名)を Dermagraft として販売継続
Organogenesis	11.2 (1999年)	倒産後、同じ名前で現在も経営方針を転換して営業	Apligraf は現在、販売リストに掲載なし

上記企業を含め、再生医療の製品化状況について可能な限り網羅的に調査を実施した。調査方法としては、文献・医療関連データベースの検索、再生医療各社の URL 調査を実施した。通常の医薬品であれば、承認申請データ等医薬系のデータベースを利用すると網羅的に収集可能であるが、予備的な調査を行ったところ、これらのデータベースに網羅的記載がないことが判明した、そのために、文献および 150 社程度の再生医療各社の URL 調査を実施し、現状、製造承認をされ販売されている再生医療製品をリストアップした。

尚、日本では、製品は一件のみで、J-TEC 社の自家培養表皮 ジェイス(商品名)が、重症熱傷用治療薬として 2007 年に製造販売承認、2008 年に薬価収載がなされた。

図表 1-1-2 海外での皮膚関連製品
皮膚関連製品 (1/12)

製品名	Epicel
会社名	Genzyme BioSurgery / Genzyme 社の一部門
会社国籍	アメリカ
製品の概略	自家培養皮膚 (Green 型表皮細胞シート) [PMA 対応医療機器]
自家/同種	自家細胞
市販開始年	1987 年
製品承認日	2007.10 FDA より米国での製造承認
備考	—

皮膚関連製品 (2/12)

製品名	Dermagraft/TransCyte
会社名	Advanced Tissue Sciences(倒産)/Smith & Nephew
会社国籍	アメリカ
製品の概略	同種培養真皮 (グリコール酸と乳酸の共重合体ネット+線維芽細胞) [PMA 対応医療機器]
自家/同種	同種細胞
市販開始年	1997 年
製品承認日	1997 年 FDA より米国での製造承認を受ける。
備考	—

皮膚関連製品 (3/12)

製品名	Apligraf
会社名	Organogenesis(2002 年倒産・現在同名で再度会社復興)
会社国籍	アメリカ
製品の概略	同種複合型培養皮膚 (コラーゲンゲル+線維芽細胞+表皮細胞) [PMA 対応医療機器]
自家/同種	同種細胞
市販開始年	1998 年
製品承認日	2000 年, Aug 糖尿病性潰瘍治療薬としての適応症拡大 PMA が承認される。
備考	現在の販売については未確認。

皮膚関連製品 (4/12)

製品名	LASERSKIN
会社名	Fidia Advanced Biopolymers
会社国籍	イタリア
製品の概略	自家培養表皮 (表皮細胞+ヒアルロン酸)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	1998 年
製品承認日	製造承認年については不明
備考	—

皮膚関連製品 (5/12)

製品名	OrCel
会社名	Ortec International (社名変更)/Forticel Bioscience
会社国籍	アメリカ
製品の概略	他家の表皮細胞と線維芽細胞をコラーゲンマトリックスに植えた代替皮膚(同種複合型培養皮膚, コラーゲンスポンジ-線維芽細胞+コラーゲンゲル-表皮細胞) (1991 年に International, Inc.として設立、2008 年に社名を Forticell Bioscience, Inc.に変更) [PMA 対応医療機器]
自家/同種	同種細胞
市販開始年	2001 年
製品承認日	2001 年, Aug.: 米国で製造承認
備考	—

皮膚関連製品 (6/12)

製品名	Bioseed-S
会社名	BioTissue Technologies
会社国籍	ドイツ
製品の概略	自家の培養した表皮細胞とフィブリンルーを移植時にミックスして塗布する。
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2000年
製品承認日	詳細不明
備考	—

皮膚関連製品 (7/12)

製品名	Holoderm
会社名	Tego Science
会社国籍	韓国
製品の概略	自家培養表皮 (Green型表皮細胞シート)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2002年
製品承認日	2002年 韓国で承認
備考	—

皮膚関連製品 (8/12)

製品名	Kaloderm
会社名	Tego Science
会社国籍	韓国
製品の概略	培養同種ケラチノサイト
自家/同種	同種細胞
市販開始年	2002年
製品承認日	詳細不明
備考	—

皮膚関連製品 (9/12)

製品名	ReCell
会社名	Avita Medical Ltd.
会社国籍	イギリス オーストラリア
製品の概略	自家皮膚細胞を利用した創傷等治療器具 (Recell)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	詳細不明
製品承認日	ReCellの許認可状況 2008年中国で製造認可 2006年 オーストラリアで製造認可 欧州では、少なくともUK, FRA, Italyで認可されているが認可年は不明 米国では認可申請が出されているが、2008末の時点では認可されていない。
備考	—

皮膚関連製品 (10/12)

製品名	CellSpray
会社名	Avita Medical Ltd.
会社国籍	イギリス オーストラリア
製品の概略	培養自家上皮細胞懸濁物 (CellSpray) など
自家/同種	自家細胞
市販開始年	詳細不明
製品承認日	詳細不明
備考	—

皮膚関連製品 (11/12)

製品名	AutoCel
会社名	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.
会社国籍	韓国
製品の概略	火傷など皮膚障害治療用に開発された細胞治癒製品(患者自身の皮膚由来表皮細胞を体外培養し、2週間ほどで約200倍に増殖した細胞をスプレー式に患者皮膚患部に投与)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2004年
製品承認日	2004年、韓国でAutoCelの承認
備考	—

皮膚関連製品 (12/12)

製品名	Bioseed-M
会社名	BioTissue Technologies
会社国籍	ドイツ
製品の概略	自家口腔粘膜移植組織切片(Autologous Oral Mucosa Graft)、口腔ガン手術等の際に生じた傷(広範囲)を治療するために用いられる。患者の口腔内から採取した粘膜をBioTissue laboratoryにて約3週間培養し、再び患部に戻す。ドイツでは70人以上の患者の使用例がある。
自家/同種	自家細胞
市販開始年	—
製品承認日	現在は販売されているか確認できず。2001年5月にClinical useが始まったとしている資料あり。しかし2002年以降の情報は殆どない。
備考	—

図表 1-1-3 海外での軟骨関連製品製品の売り上げ

軟骨関連製品 (1/15)

製品名	Carticel
会社名	Genzyme BioSurgery
会社国籍	アメリカ
製品の概略	自家培養軟骨(ACT) [PMA対応医療機器]
自家/同種	自家細胞
市販開始年	1998年
製品承認日	1997年, Feb 米国での製造承認
備考	—

軟骨関連製品 (2/15)

製品名	Cellactive
会社名	Isotis/Integra Lifescience
会社国籍	オランダ
製品の概略	自家培養軟骨(ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2001年
製品承認日	1996年に欧州で製造認可がおりたが、2002年にIsoTisは製造を中止したといわれる。
備考	研究者においては興味深い事例と思いベンチャーを設立し、承認を取得した。しかしながら、経営的には成立せず、ベンチャー存続および商品販売を断念した。(当該企業 参加研究者へのヒアリング結果より)

軟骨関連製品 (3/15)

製品名	Chondrotransplant chondrosphere
会社名	Co.don
会社国籍	ドイツ、シンガポール
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT) 自家培養軟骨 (コンドロサイト/スカホールド)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	1997 年
製品承認日	1997 年、自己骨細胞、軟骨細胞移植のための細胞製造承認 (独)
備考	—

軟骨関連製品 (4/15)

製品名	Chondron
会社名	Cellontech
会社国籍	韓国
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2001 年
製品承認日	2001 年軟骨修復薬として韓国で承認
備考	—

軟骨関連製品 (5/15)

製品名	CACI/MACI
会社名	Verigen/Genzyme
会社国籍	ドイツ
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT & collagen membrane)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2001 年
製品承認日	2005 年の時点で欧州オーストラリアでは認可販売されているが、米国では 2008 年末に至るまで認可されていない。
備考	—

軟骨関連製品 (6/15)

製品名	CARTOGEN
会社名	Mercy Tissue Engineering
会社国籍	オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2001 年 2002 年
製品承認日	GMP 対応設備を持つが、受託で自家細胞の培養を行う。許認可の状況は不明
備考	—

軟骨関連製品 (7/15)

製品名	Bioseed-C
会社名	BioTissue Technologies
会社国籍	ドイツ
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2001 年
製品承認日	いずれの上市品についても承認を得た年について確認がとれず。 (承認済み)
備考	—

軟骨関連製品 (8/15)

製品名	ChondroCelect
会社名	Tigenix
会社国籍	ベルギー
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2002 年
製品承認日	2007 年、Jun. EMEA に ChondroCelect の製造承認申請 (MAA) を提出。
備考	—

軟骨関連製品 (9/15)

製品名	Article
会社名	Duplogen
会社国籍	韓国
製品の概略	自家培養軟骨 (ACT)
自家/同種	自家細胞
市販開始年	2002 年
製品承認日	2002 年 韓国で承認
備考	—

軟骨関連製品 (10/15)

製品名	Hyalograft-C
会社名	Cell Matrix AB
会社国籍	スウェーデン
製品の概略	ヒアルロン酸ベースの生体適合性と生体分解性を有する足場であり、軟骨修復用の最初の 3 次元マトリックス製品。 イタリア Fidia Advanced Biopolymers 社からスカンジナビア諸国市場における認可を得ている。患者自身の軟骨細胞を拡張するため自家血清 (autologous serum) を使用する。培養期間は 5 週間。
自家/同種	自家細胞
市販開始年	詳細不明
製品承認日	自社で直接販売する製品はなく、主としてクライアントとの共同研究に製品技術を提供する。
備考	—

軟骨関連製品 (11/15)

製品名	HyCel
会社名	Cell Matrix AB
会社国籍	スウェーデン
製品の概略	有効で耐久性のあるガラス質軟骨修復 (effective and durable Hyaline Cartilage repair)。患者の正常な関節軟骨部分から細胞を無菌的に採取し、再生細胞は患者の血清とともに cGMP 準拠のもと安全に培養する。培養した細胞は使いやすいシリンジにパッケージされ、同じ患者に戻される。 無菌医薬品の製造法 (manufacture regulations of sterile medicinal products) の必要条件を満たし、凍結隔離された荷物として IATA (国際航空運送協会) に承認された。
自家/同種	自家細胞
市販開始年	詳細不明
製品承認日	自社で直接販売する製品はなく、主としてクライアントとの共同研究に製品技術を提供す。ゴーセンブルク (スウェーデン) の Sahlgrens Hospital University の研究所にて提供。
備考	—

軟骨関連製品 (12/15)

製品名	ChondroArtTM
会社名	Educell,d.o.o.
会社国籍	スロベニア
製品の概略	培養軟骨、馬由来のコラーゲン基質に軟骨細胞を受けこんだ製品
自家/同種	自家および他家細胞
市販開始年	上市年不明
製品承認日	詳細不明
備考	—

軟骨関連製品 (13/15)

製品名	Cartilink-3
会社名	Interface Biotech A/S
会社国籍	デンマーク
製品の概略	自家培養軟骨細胞製品
自家/同種	自家細胞
市販開始年	—
製品承認日	CE 承認を受けているが承認年は不明
備考	—

軟骨関連製品 (14/15)

製品名	ACI-Maix
会社名	Matricel GmbH
会社国籍	ドイツ
製品の概略	関節軟骨修復用コラーゲンマトリクス
自家/同種	自家
市販開始年	2002 年
製品承認日	2002 年欧州で CEmark の承認を得る。
備考	—

軟骨関連製品 (15/15)

製品名	Chondrokin®
会社名	ORTHOGEN AG
会社国籍	ドイツ
製品の概略	培養自家軟骨細胞
自家/同種	自家細胞
市販開始年	—
製品承認日	培養自家軟骨細胞 Chondrokin®は欧州で承認 (承認年は不明)
備考	—

また、再生医療の直接的な製品ではないが、支援産業からの製品化事例も存在する。支援産業に関わる製品を例示する。図表 1-1-4 海外での関連機器製品例、図表 1-1-5 細胞バンク事案例、図表 1-1-6 細胞バンク事案例、図表 1-1-7 細胞用の培地を示す。

関連機器製品例

図表 1-1-4 海外での関連機器製品例

関連機器製品 (1/3)

製品名	Sepax S-100 Equipment、Coolmix AS-210 Equipment、SepaxNet Equipment
会社名	Biosafe SA
会社国籍	スイス
製品の概略	細胞分離装置 骨髄、臍帯血、末梢血から細胞を分離する自動化装置 Sepax システム [510k 対応医療機器]
自家/同種	—
市販開始年	—
製品承認日	Sepax System 2007 年 CEmark 取得 2007 年 FDA510(k) (ClassII)取得
備考	—

関連機器製品 (2/3)

製品名	MLPCTM、PrepaCyte®-CB Processing System
会社名	BioE Corporation
会社国籍	アメリカ
製品の概略	臍帯血由来 clonal multipotent stem cell line (Multi-Lineage Progenitor Cell™:MLPC™)、 臍帯血装置 (PrepaCyte®)、PrepaCyte®-CB Processing System [510k 対応医療機器]
自家/同種	—
市販開始年	—
製品承認日	2007 年, Nov. PrepaCyte-CB に関して FDA510k を申請
備考	—

関連機器製品 (3/3)

製品名	Tissue Genesis Cell Isolation System
会社名	Tissue Genesis, Inc.
会社国籍	アメリカ
製品の概略	脂肪組織由来自家幹細胞採取システム [510k 対応医療機器]
自家/同種	—
市販開始年	—
製品承認日	2008 年, Nov. 欧州で CEmark を申請(米国で 510k をクリアできたかどうか未確認)
備考	—

図表 1-1-5 細胞バンク事案例

製品名	—
会社名	Celgene Corp.
会社国籍	アメリカ
製品の概略	技術サービス 医療開発事業のほか、胎盤幹細胞と臍帯血バンク、細胞治療、幹細胞バンク事業を展開
自家/同種	同種細胞
市販開始年	—
製品承認日	許認可事項なし
備考	—

図表 1-1-6 細胞バンク事案例

・幹細胞を用いた評価系

製品名	EpiSkin、RealSkin、RHE human epidermis、RHPE/pigmented epidermis、HCE corneal epithelium、HOE oral epithelium、HGE gingival epithelium、HVE vaginal epithelium
会社名	SkinEthic Laboratories
会社国籍	フランス
製品の概略	皮膚など各種モデル組織を用いた医薬、化粧品等の試験。製品群は、再構築したヒト表皮、角膜上皮、粘膜など。コラーゲンやポリ炭酸フィルター上にトケラチノサイトあるいは線維芽細胞を培養・再構築した製品。
自家/同種	同種細胞
市販開始年	—
製品承認日	許認可事項なし
備考	—

・ES細胞を用いた評価系

製品名	—
会社名	Cellular Engineering Technologies
会社国籍	アメリカ
製品の概略	非胚性幹細胞を用いたスクリーニングなどの技術サービス、各種細胞および関連商品の販売
自家/同種	同種細胞
市販開始年	—
製品承認日	許認可事項なし
備考	—

図表 1-1-7 細胞用の培地

製品名	Stem Blast™、Myo Blast™、EctoBlast™、EndoBlast™
会社名	California Stem Cell, Inc.
会社国籍	アメリカ
製品の概略	いずれの商品も細胞培養用の培地。hESC用(Stem Blast™)、筋源細胞用(Myo Blast™)、hESCから外胚葉性細胞分化を誘導(EctoBlast™)
自家/同種	同種細胞
市販開始年	—
製品承認日	許認可事項なし
備考	—

第2節 再生医療ベンチャーIPO状況調査

1 製品化成功ベンチャーのIPO状況

第1節で、再生皮膚および再生関節の製品化に成功したベンチャー（図表1-1-2および図表1-1-3）に対して、IPO（株式公開）状況を確認した（図表1-2-1）。再生医療の製品をしている多くのベンチャーが、IPOに成功している。この企業リストの中で、Smith & Nephewなど医療機器の大手企業も何社かは入っている。

図表1-2-1 製品化成功ベンチャーのIPO達成状況

会社	国名	IPO
Genzyme	アメリカ	○
Smith & Nephew	アメリカ	○
Organogenesis	アメリカ	○
Fidia Advanced Biopolymers	イタリア	○
Forticel Bioscience	アメリカ	○
BioTissue Technologies	ドイツ	○
Tego Science	韓国	×
Avita Medical Ltd.	イギリス	○
Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国	×
Genzyme	アメリカ	○
Isotis/Integra Lifescience	オランダ	○
Co.don	ドイツ	○
Cellontech	韓国	○
Verigen/Genzyme	ドイツ	○
Mercy Tissue Engineering	オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール	○
BioTissue Technologies	ドイツ	○
Tigenix	ベルギー	○
Duplogen	韓国	×
Educell, d.o.o.	スロベニア	○
Interface Biotech A/S	デンマーク	○
Matricel GmbH	ドイツ	×
ORTHOGEN AG	ドイツ	○
Biosafe SA	スイス	○
BioE Corporation	アメリカ	pre-IPO
StemCor Systems, Inc.	アメリカ	×
Tissue Genesis, Inc.	アメリカ	○
Histogen, Inc.	アメリカ	○

○ IPO

× IPOが確認できず

PreIPO IPO準備中を明記

2 2000 年以降 IPO 成功再生医療関連ベンチャー

2000 年以降の IPO を成功させた再生医療関連ベンチャー例を図表 1-2-2 に示す。

図表 1-2-2 IPO 再生医療ベンチャー例

IPO 年	2000 年
企業名	Aastrom Biosciences, Inc.
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄由来の stem/progenitor cells、Tissue Repair Cell(TRC)を利用した自家幹細胞治療、これまでに 250 名以上への使用実績あり ・2007.2 に Tissue Repair Cells(TRCs)が dilated cardiomyopathy 治療で FDA より Orphan Drug Designation 指定獲得 ・2006.3 に Tissue Repair Cells(TRCs)が osteonecrosis 治療で FDA より Orphan Drug Designation 指定獲得
IPO 年	2000 年
企業名	Cell Genesys
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・1998 年設立、3 つの技術・商品開発領域からなる。①遺伝子・細胞治療、②ヒトモノクローナル抗体、③gene-activated therapeutic proteins (遺伝子活性化タンパク質) ・2003 年「腫瘍性破壊ウイルス治療の商品 (oncolytic virus therapy products)」ならびに知的財産に関して、Novartis AG と全面協定を結ぶ。
IPO 年	2000 年
企業名	Garon Corporation
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・1990 年登録、1992 年より事業開始・telomerase を標的とする腫瘍プログラム、telomerase を活性化する医療(老化、損傷、変性疾患など)、ヒト ES 細胞をベースとする再生医療、その他、各種細胞、医薬スクリーニング/毒性試験、体細胞核移植を利用した畜産/臓器移植/バイオ医薬など
IPO 年	2000 年
企業名	Lifecell
国	米国
概要	2008.05.に創傷治療器具等 Kinetic Concepts, Inc.が買収、子会社化
IPO 年	2000 年
企業名	StemCells, Inc.
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・2000.5 に Cyto Therapeutics, Inc.から StemCells, Inc.に社名変更 ・scientific founders に、それぞれ造血、脳、末梢神経系の幹細胞を発見した Irving Weissman(Stanford University)、Fred Gage(Salk Institute for Biological Studies)、David Anderson(California Institute of Technology)をいただく、中枢神経系、肝臓、膵臓の幹細胞利用再生医療
IPO 年	2003
企業名	Curis 米国外科関連機器等の Stryker 社へ BMP 事業を売却。現在は製薬企業
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・BMP(骨再生関連因子)事業を以前実施。 ・分子標的薬(腫瘍)の開発・Genentech(ガン:Hedgehog Antagonist Wnt signaling pathway)や Wyeth(脳卒中/神経系疾患:Hedgehog Agonist)と共同研究を行なっている。

IPO 年	2003 年
企業名	Isolagen
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・創発型開発、新しい皮膚・組織の若返り技術に注目 ・2006 年には、米国食品医薬品局 (FDA) と Special Protocol Assessment (SPA) に合意 ・Agera Laboratories, Inc. を通じてスキンケアの生産ラインも進んでいる。wide array of proprietary formulations (広範囲にわたる所有権化?)・商標権・ナノペプチド技術に基づいたスキンケアシステムの生産工程の完成が要求されている。

IPO 年	2006 年
企業名	Advanced Cell Technology
国	米国
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・有効治療かつ患者個人に特異的な治療をもたらす再生医療分野での幹細胞技術を提供する。 ・Myoblast program は、心臓病治療のための自己由来の成体幹細胞治療である。

第3節 再生医療治験実施状況調査

前節で、世界での再生医療製品の認可状況を調査した。その結果は、人工皮膚・人工関節といった製品に限定された認可状況であった。医薬品・医療機器は許認可を得るまでに数年を要する。再生医療の現状を把握するには、製品化を目指したヒトへの投与の状況を把握することが重要と考え、再生医療の治験状況を調査した。

欧米においては、Clinical Trial が日本でいう治験および臨床研究の両方を意味する。Non-Commercail Clinical Trial は、非商業的臨床試験（日本でいうところの臨床研究）、Commercail Clinical Trial は、商業的臨床試験（日本でいうところの治験）である。本章では、Commercail Clinical Trial を治験として表現している。

1 世界での治験実施状況

再生医療における治験実施状況を調査した。海外の再生医療関連ベンチャー約150社における治験実施状況を調査した。その結果、現在、世界で少なくとも約100件程度の治験が実施されていることが判明した。

それらの治験の実施状況を、適応部位ごとに整理し、5件以上の治験が実施されている適応部位を図表1-3-1に示す。

これ以外に、血液は、Phase1 2件、Phase3 2件、白血球は、Phase2 2件、Phase3 2件、脊髄は、Phase1 1件、Phase2 2件、膀胱は、Phase1 1件、Phase2 2件、肝は、Phase1 1件、Phase3 1件、腎臓は、Phase1 1件、Phase2 1件、腸は、Phase3 2件、肛門は、Phase1 1件、phase3 1件、関節は、Phase2 1件、赤血球は、Phase2 1件、膵臓は、Phase2 1件が確認された。

日本の企業で本調査を実施した2008年12月の段階で、治験を実施しているのは、東京女子医科大学の岡野教授の技術を基にしたベンチャーであるセルシードがリヨンで行っている治験1件であった。

この調査の結果、治験の段階では、皮膚だけではなく、心臓・神経など今までと違った適応部位へ再生医療が行われていることがわかる。

図表 1-3-1 世界での治験実施状況

適応部位	Phase 1	Phase 2	Phase 3	計
心臓	16	11	2	29
血管	1	10	1	12
神経	2	3	2	7
皮膚		5	2	7
筋	1	3	1	5
骨		3	2	5

2 Phase3の例

再生医療における治験実施状況を調査した。海外の再生医療関連ベンチャー約150社における治験実施状況を調査し、そのうちのPhase3の事例をまとめた（図表1-3-2）。心臓関連のベンチャーであるBioheart社やt2cure GmbHは、心臓関連の治療においてPhase3の段階にある。

図表 1-3-2 Phase 3 の臨床試験

企業名	Bioheart, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	autologous myoblast MyoCell®
適応部位	心臓
疾患大分類	その他の心疾患
適応(疾患)	心筋再生
臨床試験実施国	米国
コメント	Hypothermosol Procedure の Phase3 を 2007.9 開始。現在患者登録中。MARVEL (Hypothermosol Procedure phase 3)

企業名	Gamida Cell Ltd.
企業国籍	イスラエル
細胞種別詳細	・低分子化合物を利用して短時間で ex vivo 増殖させた臍帯血由来幹細胞 StemEx®
適応部位	血液
疾患大分類	その他の悪性新生物
適応(疾患)	血液悪性腫瘍(白血病とリンパ腫など)
臨床試験実施国	米国・欧州・他
コメント	2005 年初に終了、安全性と効果の傾向を実証、2005/03 に FDA より orphan drug designation 取得、Gamida Cell と Teva の合併 ExCell の行う骨髄移植の代替治療で米国の患者登録中、2007.11 に international, pivotal registration ExCell study で最初の患者に StemEx®を移植、single arm, multi-center ExCell study で 2006.10 に FDA より Special Protocol Assembly。

企業名	Gamida Cell Ltd.
企業国籍	イスラエル
細胞種別詳細	・低分子化合物を利用して短時間で ex vivo 増殖させた臍帯血由来幹細胞 StemEx®
適応部位	血液
疾患大分類	その他の悪性新生物
適応(疾患)	造血系悪性腫瘍、白血病、ホジキンス病、非ホジキンス病
臨床試験実施国	米国・欧州・他
コメント	特許技術は、造血系前駆細胞(HPC)を機能を維持したまま増殖させる技術。低分子を利用して、分化、ホーミング、移植定着能を操作する。候補品 Ex®が hase1/2 で効果があったので、骨髄破壊的治療により重傷な造血系悪性腫瘍患者を対象に Phase3 を、2007.10 より実施。現在患者登録中。

企業名	Cytonet Group
企業国籍	ドイツ
細胞種別詳細	肝臓由来の細胞(肝細胞)
適応部位	肝
疾患大分類	肝疾患
適応(疾患)	急性肝不全
臨床試験実施国	ドイツ
コメント	細胞ベースの治療製品の開発、肝細胞を用いた肝臓疾患の治療。2007.09 に急性肝不全対象の Phase2/3 (Selica 1)の承認を受けて臨床試験を開始。2006 年秋には、EMEAにより、肝細胞治療は、オーファンドラッグとして承認されている。

企業名	t2cure GmbH
企業国籍	ドイツ
細胞種別詳細	骨髄由来前駆細胞
適応部位	心臓
疾患大分類	虚血性心疾患
適応(疾患)	急性心筋梗塞(AMI)、慢性虚血性心疾患(CHD)、末梢血管閉塞性疾患(PAOD)
臨床試験実施国	ドイツ
コメント	骨髄由来前駆細胞を利用した心臓、血管疾患の細胞治療を臨床開発中。細胞をカテーテルで送達する方法。2008 年に AMI や PAOD 対象に Phase3 試験実行を計画。他の開発中治療手段は 2009 年に Phase1/2 を計画している。

企業名	Isolagen, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	軟骨細胞、繊維芽細胞
適応部位	皮膚
疾患大分類	皮膚及び皮下組織の疾患
適応(疾患)	顔面ざ瘡癬痕
臨床試験実施国	米国
コメント	顔面ざ瘡癬痕対象に、Isolagen TherapyTMPPhase2/3 を、2007.07 開始、患者登録終了して、進行中。

企業名	Intercytex, Inc.
企業国籍	イギリス
細胞種別詳細	皮膚繊維芽細胞
適応部位	血管
疾患大分類	その他の循環器系の疾患
適応(疾患)	VLU(Venous Leg Ulcers=静脈性下肢潰瘍)
臨床試験実施国	米国・欧州・他
コメント	cyzact®(前名称 ICX-PRO)は、慢性外傷修復用製品で、ヒトフィブリンゲル材料中に同種ヒト皮膚線維芽細胞を埋め込んだもので、皮膚治癒が完了するまで、定期的に外傷部位にあてがう。Phase2bは終了し、現在、イギリス、米国、カナダでPhase3を実施中。VLU(Venous Leg Ulcers)患者対象に、登録は完了。2009年初頭にはデータ発表見込み。2010年上市目標に、2009年にはBLA申請。

企業名	Cellerix SL
企業国籍	スペイン
細胞種別詳細	脂肪組織由来の幹細胞 Cx401
適応部位	肛門
疾患大分類	その他の消化器系の疾患
適応(疾患)	肛門周囲の瘻孔(complex perianal fistulas)
臨床試験実施国	欧州
コメント	2005.07にEMEAよりOrphan Status承認、欧州(ドイツ、スペイン、イギリス)で2007年2月にphase III開始、現在患者登録中。2009-10上市予定、北米では2008会計年度中にPhase 26開始、2011年に承認申請予定。

企業名	Aldagen, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	ALD-101、臍帯血より分離された成体幹細胞
適応部位	神経
疾患大分類	神経系の疾患
適応(疾患)	遺伝性代謝異常(inherited metabolic disease)治療用臍帯血移植
臨床試験実施国	米国
コメント	現在、New York Mt. Sinai Medical CenterとDuke Universityで患者登録中。Phase3の最初の患者が治療を受けたと2008.4.26に発表。2008.10.29、ALD-101は、FDAよりorphan drugとして認可を受けたと発表。

企業名	Isolagen, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	軟骨細胞、繊維芽細胞
適応部位	皮膚
疾患大分類	皮膚及び皮下組織の疾患
適応(疾患)	鼻唇のしわ
臨床試験実施国	米国
コメント	自家軟骨細胞/繊維芽細胞を増幅するIsolagen Process™を利用して得た細胞を移植し皮膚損傷の回復を図るIsolagen Therapy™の臨床開発中。鼻唇のしわ治療対象にPhase3を2006.10開始し、患者登録は終了して、進行中である。

企業名	Osiris Therapeutics, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	間葉系幹細胞 Prochymal™
適応部位	白血球
疾患大分類	その他の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害
適応(疾患)	Acute GVHD
臨床試験実施国	米国・欧州
コメント	ステロイド治療効果のない患者対象。2006.07 開始、現在患者登録中。2008.12 終了予定。米国・イギリス・スイス・イタリア・カナダ・オーストラリア

企業名	Osiris Therapeutics, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	間葉系幹細胞 Prochymal™
適応部位	白血球
疾患大分類	その他の血液及び造血器の疾患並びに免疫機構の障害
適応(疾患)	Acute GVHD
臨床試験実施国	米国
コメント	新規に診断された急性移植片対宿主病患者で、コルチコステロイドとの併用治療の効果評価試験。2007.10 に FDA より phase III pivot 臨床試験の開始承認取得、2007.12 に FDA より Fast Track designation を獲得。2009.03 終了予定。

企業名	Osiris Therapeutics, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	間葉系幹細胞 Prochymal™
適応部位	腸
疾患大分類	その他の消化器系の疾患
適応(疾患)	Crohn's disease
臨床試験実施国	米国・カナダ
コメント	Placebo との対照試験。患者登録中、2007.05 開始、2009 年 3 月終了予定、2006 に FDA より Fast Track designation を獲得

企業名	Osiris Therapeutics, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	間葉系幹細胞 Prochymal™
適応部位	腸
疾患大分類	その他の消化器系の疾患
適応(疾患)	Crohn's disease
臨床試験実施国	米国・カナダ
コメント	患者登録中、2007.10 開始、2010.12 終了予定。

企業名	TiGenix
企業国籍	ベルギー
細胞種別詳細	軟骨細胞
適応部位	筋
疾患大分類	その他の筋骨格系及び結合組織の疾患
適応(疾患)	軟骨組織再生
臨床試験実施国	ベルギー
コメント	2000 年に Universities of Leuven and Ghent からスピノフ。関節軟骨損傷治療法の開発、培養自家軟骨細胞 ChondroCelect は、患者自身の軟骨組織由来の細胞様製品で、自家軟骨細胞移植と併用され、軟骨組織再生を促進する。2002 年、Phase3 を開始、現在患者登録は終了し、進行中。2009.12 完了見込み。

企業名	Aastrom Biosciences, Inc.
企業国籍	米国
細胞種別詳細	骨髄由来幹細胞 Bone Repair Cells (BRCs)
適応部位	骨
疾患大分類	骨の密度及び構造の障害
適応(疾患)	大腿骨頭骨壊死(osteonecrosis of the femoral head)
臨床試験実施国	米国・欧州
コメント	米国とスペイン、ドイツで実施中、米国では ON-CORE trial、ドイツでのポジティブな途中結果を 2007.10 に 2nd Congress of the German Society for Stem Cell Research にて発表。米国では、患者登録は終了、現在進行中。Pivotal study

企業名	Mesoblast Limited
企業国籍	オーストラリア
細胞種別詳細	間葉系前駆細胞
適応部位	骨
疾患大分類	骨折
適応(疾患)	治癒不能長骨骨折(non-healing long bone fracture)
臨床試験実施国	オーストラリア
コメント	2007.06 に Royal Melbourne Hospital で実施中の臨床試験の暫定の成績を学会発表、自家細胞

企業名	Gamida Cell Ltd.
企業国籍	イスラエル
細胞種別詳細	・低分子化合物を利用して短時間で ex vivo 増殖させた臍帯血由来幹細胞 StemEx®
適応部位	神経
疾患大分類	神経系の疾患
適応(疾患)	代謝貯蔵系疾患(e.g., Krabbe Disease, 異染性白質ジストロフィー, Hurler Syndrome, etc.)
臨床試験実施国	イスラエル
コメント	2007 年開始予定。pivotal study

3 日本の臨床研究

前節で、世界では再生医療の治験が多数実施されていることを報告した。日本においては、治験の動きがほとんどない。その理由のひとつとして、日本特有の制度、臨床研究においてヒトへの投与を計画されているケースが多いと考え、臨床研究許可をとられている臨床研究を調査した。本調査は、平成 18 年 7 月の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」までに承認された臨床研究である。ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針以後の臨床研究の認可は数件であった（詳細は、第 2 章 1 節参照）。

欧米においては、Clinical Trial が日本でいう治験および臨床研究の両方を意味する。Non-Commercail Clinical Trial は、非商業的臨床試験（日本でいうところの臨床研究）、Commercail Clinical Trial は、商業的臨床試験（日本でいうところの治験）である。本章で検討するのは、欧米でいうところの Non-Commercail Clinical Trial、即ち非商業的臨床試験にあたる日本の取組である。図表 1-3-3 から図表 1-3-7 までに臨床研究許可がとられている臨床研究を、部位別、皮膚／角膜／骨・軟骨・歯槽骨／血管／その他に分類して記載した。臨床研究の許可は得られているものの、実際の研究が開始されているかどうかの確認は本調査においては実施していない。図表 1-3-3 から図表 1-3-7 は、株式会社シードプランニング社のマーケティング資料、2008 年版再生医療ビジネスの最新動向より抜粋した。

図表 1-3-3 臨床研究許可がとられている臨床研究－皮膚－

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
表皮	表皮	－	愛知医科大学病院
	口腔粘膜上皮細胞	熱傷、難治性皮膚潰瘍など	名古屋大学医学部附属病院
	表皮角化細胞	難治性皮膚潰瘍	愛媛大学医学部附属病院
	皮膚	重症熱傷	社会保険中京病院、東京女子医科大学病院
	表皮	重度熱傷	聖マリアンナ医科大学病院
	表皮細胞・繊維芽細胞	重症熱傷	東海大学医学部附属病院
真皮	真皮繊維芽細胞	熱傷、難治性皮膚潰瘍など *1 難治性糖尿病壊疽	愛知医科大学病院、秋田大学医学部附属病院、大阪医科大学附属病院、岡山大学医学部附属病院、香川県立中央病院、香川大学医学部附属病院、神奈川県立こども医療センター、金沢医科大学病院、川崎医科大学附属病院、北九州総合病院、北里大学病院、九州大学病院、京都医療センター、京都大学医学部附属病院*1、近畿大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、順天堂大学医学部附属病院、湘南鎌倉総合病院、聖マリアンナ医科大学病院、東京女子医科大学病院、鳥取大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、日本医科大学附属病院*1、福岡大学病院、北海道大学病院、横浜市民総合医療センター、横浜国立大学附属病院、和歌山県立医科大学附属病院
		顎顔面の陥凹・しわ等	名古屋大学医学部附属病院
皮膚	骨髄間葉系細胞	重度熱傷、褥瘡、皮膚潰瘍	郡山青藍病院、奈良県立医科大学附属病院

図表 1-3-4 臨床研究許可がとられている臨床研究－角膜－

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
角膜上皮	角膜上皮細胞	炎症を伴う角膜輪部疲弊症	愛媛大学医学部附属病院
	角膜上皮細胞	難治性角結膜上皮疾患	京都府立医科大学附属病院、東京歯科大学附属病院
	口腔粘膜上皮細胞	難治性角結膜上皮疾患	京都府立医科大学附属病院、東京歯科大学附属病院
	羊膜	難治性眼疾患(翼状片、結膜上皮内過形成、結膜腫瘍、結膜癒痕、眼球癒着、化学腐食、角膜穿孔、角膜上皮欠損など)	金沢大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院
	羊膜	難治性角結膜上皮疾患	東京歯科大学附属病院
角膜	角膜輪部細胞	－	大阪大学病院
	口腔粘膜細胞	－	大阪大学病院、北里大学病院、東京女子医科大学病院
	口腔粘膜細胞	熱傷	名古屋大学医学部附属病院
	羊膜	－	東京医科大学病院

図表 1-3-5 臨床研究許可がとられている臨床研究－骨・軟骨・歯槽骨－

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
骨	骨髄細胞	難治性骨疾患、骨外傷	大阪医療センター
	骨髄間葉系細胞	変形性関節症、リウマチ関節	大阪大学病院
	骨髄間葉系幹細胞	大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨再生治療	京都大学医学部付属病院
	骨髄間葉系幹細胞	月状骨無腐性壊死患者に対する骨再生治療	京都大学医学部付属病院
	自家骨髄系細胞	骨組織再生	帝京大学医学部
	自己骨髄培養細胞	顎骨疾患	奈良県立医科大学付属病院
軟骨	骨髄間葉系細胞	関節軟骨再生	神戸大学病院、信州大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、北海道大学病院、三菱名古屋病院
	軟骨	－	ジェンザイム・ジャパン
	軟骨	膝関節・肘関節の外傷性軟骨欠損症、離断性骨軟骨炎、変形性関節症	島根大学医学部附属病院、東京医科歯科大学医学部附属病院、広島大学病院
椎間板	自家骨髄間葉系細胞により活性化された椎間板髓核細胞	椎間板再生	東海大学医学部
歯槽骨	骨髄細胞	歯周病	清川歯科口腔外科クニリック、久留米大学病院
	骨髄間葉系細胞	歯周病	神戸市立中央市民病院、先端医療振興財団先端医療センター、広島大学病院
	間葉系幹細胞	インプラント、歯周病	東京大学医学部付属病院
歯槽骨顎骨	間葉系幹細胞	インプラント、歯周病	名古屋大学医学部付属病院

図表 1-3-6 臨床研究許可がとられている臨床研究－血管－

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
末梢血管	骨髄単核球 *2 末梢血管細胞 (CD34 陽性細胞)	閉塞性動脈硬化症、パー ジャー病 *1 結節性多発性動脈 炎、糖尿病壊疽・潰瘍	大阪市立大学医学部附属病院、岡山大学医学部附属病院、関西医科大学附属病院、京都大学医学部附属病院*1、京都府立医科大学附属病院、熊本医療センター、久留米大学病院、群馬大学医学部附属病院、国立循環器病センター病院、札幌北榆病院*2、自治医科大学附属病院、昭和大学病院、信州大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、新潟大学医歯学総合病院、日本医科大学附属病院*1、広島大学病院(高度先進医療指定なし)、山口大学医学部附属病院
	血管内皮前駆細胞	閉塞性動脈硬化症、両側 内頸動脈閉塞症	九州大学病院
	血管内皮前駆細胞	下肢虚血性疾患	東海大学医学部
	末梢血単核球	閉塞性動脈硬化症、パー ジャー病、結節性多発性 動脈炎	熊本医療センター
	末梢血血管内皮前駆 細胞(CD34 陽性細 胞)	閉塞性動脈硬化症、パー ジャー病	神戸市立中央市民病院、先端医療振興財団先端医療センター、東海大学医学部附属病院
	末梢血単核球	閉塞性動脈硬化症、パー ジャー病	千葉大学医学部附属病院

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
	骨髄細胞	脚部難治性皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症	手稲溪仁会病院、福井大学医学部付属病院
	単核球	下肢循環障害	東京女子医科大学病院
	骨髄単核球／末梢血単核球	膠原病関連阻血指趾	自治医科大学付属病院
	自己脂肪組織由来幹細胞	慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病	国立国際医療センター
人工血管	末梢血管細胞	肺動脈再建	東京女子医科大学病院
心臓血管	骨髄単核球	重度狭心症	関西医科大学付属病院、京都府立医科大学付属病院
	自己骨髄由来 CD133 陽性細胞	虚血性心疾患	大阪大学医学部
	骨格筋芽細胞＋骨髄単核球細胞	虚血性心疾患	大阪大学医学部、大阪大学医学部付属病院
	骨髄間葉系細胞	心不全、拡張型心筋症、虚血性心筋症	国立循環器病センター病院
	骨髄幹細胞	心筋虚血	福島県立医科大学医学部付属病院
	末梢血幹細胞	心筋虚血	福島県立医科大学医学部付属病院
	骨髄単核球	虚血性心疾患、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症	京都大学医学部附属病院、国立循環器病センター病院、日本医科大学付属病院
	末梢血幹細胞	急性心筋梗塞	京都府立医科大学付属病院
	末梢血血管内皮前駆細胞(CD34 陽性細胞)	心筋梗塞、狭心症	神戸市立中央市民病院、先端医療振興財団先端医療センター
脳血管	自己骨髄単核球	急性期心原性脳梗塞	国立循環器病センター

図表 1-3-7 臨床研究許可がとられている臨床研究－その他－

再生組織	採取又は投与／適用するヒト細胞	対象疾患	実施施設
粘膜	口腔粘膜細胞	口腔粘膜欠損、歯肉退縮など	名古屋大学医学部付属病院
	口腔粘膜角化細胞	口腔粘膜欠損	新潟大学医歯学総合病院
乳房	脂肪由来幹細胞		東京大学医学部付属病院
毛髪	皮膚等の繊維芽細胞	毛髪再生	リープ21、名古屋大学医学部
肝臓	肝細胞シート	肝臓病再生医療	東京女子医科大学、奈良県立医科大学、京都大学再生医科学研究所
	第Ⅸ因子産生肝細胞	凝固第Ⅸ因子欠乏血友病	奈良県立医科大学、広島大学、フェニックスバイオ
	骨髄細胞	非代償性肝硬変症	山口大学医学部付属病院
食道	口腔粘膜上皮培養細胞シート	食道がん	東京女子医科大学

なお、図表 1-3-8 に日本の主要プロジェクトの概要を示す。これらのプロジェクトはヒトへの投与をうたったものは少ない。

図表 1-3-8 再生医療関連の日本の主要なプロジェクト

管轄	実施年	プロジェクト	内容
文部科学省	2003-2007 2008-2012	再生医療の実現化プロジェクト (第 I,II 期)	「経済活性化のための研究開発プロジェクト(リーディングプロジェクト)」。研究用ヒト幹細胞バンクの整備、幹細胞の操作技術開発、幹細胞による治療技術の開発
	2003-2008	融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成	「21 世紀 COE プログラム」。「移植」「再生」を免疫学に織り込んだ、次世代の新

管轄	実施年	プロジェクト	内容
			移植再生治療法の開発
	2006-2015	再生医療本格化のための最先端技術融合拠点	東京女子医科大学。細胞シート工学を核とした再生医療実現基盤の構築
	2007-2012	物質-細胞統合システム拠点	世界トップレベル国際研究拠点プログラム。多能性幹細胞(ES、iPS 細胞)とメゾ制御による細胞科学と物質科学の有機的統合
科学技術振興機構	2007-2011	中内幹細胞制御プロジェクト	臓器形成の基本原理解明と臓器創成のための基盤技術開発により、動物個体から移植臓器を作製する基盤技術を構築
	2008-2014	人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術	iPS 細胞等を基軸とした細胞リプログラミング技術の発展
	2008-2012 2008-2014	iPS 細胞と生命機能	iPS 細胞が拓く可能性の追究
新エネルギー・産業技術総合開発機構	2005-2009	研究用モデル細胞の創成技術開発	ヒト ES 細胞由来モデル細胞とデバイス技術を用いた薬物毒性・副作用等の定量的評価システムの構築
	2005-2009	再生医療の早期実現化を目指した再生評価技術開発	間葉系幹細胞、骨、軟骨、心筋、角膜の5分野の再生評価技術・機器開発と標準化
	2006-2009	心筋再生治療研究開発	細胞シート工学を利用した三次元心筋組織の作製と応用
	2006-2009	三次元複合臓器構造体研究開発	関節、皮膚の欠損部位再建に用いる移植用再生臓器の開発
	2007-2008	橋渡し研究:再生・細胞医療の世界標準品質を確立する治療法および培養システムの研究開発	再生・細胞医療の世界標準品質を確立する治療法および培養システムの研究開発
	2007-2011	橋渡し研究:間葉系幹細胞を用いた再生医療早期実用化のための橋渡し研究	間葉系幹細胞を用いた再生医療早期実用化のための橋渡し研究
	2007-2011	レギュレトリーサイエンス支援のための実証研究:再生医療材料の安全性の確立と規格化および臨床研究への応用	再生医療材料の安全性の確立と規格化および臨床研究への応用
総合科学技術会議	2008	iPS 細胞研究を含む再生医療研究推進・支援体制整備に向けた国際動向調査研究	iPS 細胞研究ワーキンググループ等での議論に供するための米国、EU、韓国など諸外国の研究支援体制等の調査

第4節 有償で行える治験例

ベンチャーの資金力保持のためには、欧米で行われている有償で行われる治験は有効性が高いと考えられる。有償で行える治験の海外事例を調査した。医薬品および医療機器ともに例外的規定が存在している。

医療機器においては、人道使用医療機器 Humanitarian Use Device: HUD が主な制度である。制度の概要について、図表 1-4-1 に示した。さらに、HUD の承認においては、1999-2004 年の間に認定された HDE 申請書を FDA が受理した件数のうち、約 70%35 種類が承認された。承認例を図表 1-4-2 に示す。

図表 1-4-1 Humanitarian Use Device HUD の概要

定義	HUD(Humanitarian Use Device)はアメリカで年間 4,000 人以下の人が患う病気の治療や診断に使用することによって患者に利益をもたらすことを意図する医療機器をいう。HUD は、有効性を示す臨床試験結果を示す必要はないが、安全性の担保は求められる。また、実際に FDA が承認した後に、各 IRB にて使用に関する許可を行うことを義務付けている。 HUD は、いわば、医薬品でいうオーファンドラッグと同じような立場の医療機器である。
法案および開始時期	「医療機器安全法」(SMDA)の人道使用医療機器に関する最終規則(21 CFR 814) 1996 年 6 月公示、1996 年 10 月施行。
目的	対象患者が少ないため、医療機器製造会社は開発しても経費が収益を上回り採算がとれないとして HUD の研究開発に対する意欲が低い。この規則はこれら少数の人たちがかかるまれな病気の治療や診断に使用する医療機器の開発に対してメリットを与え促進を促すことを意図する。
申請の流れ	「人道使用医療機器適用除外」(Humanitarian Device Exemption(HDE))に対する申請書を FDA に提出することが求められる。 その様式と内容は市販前承認申請書(PMA)に類似する。 大きな相違点は PMA で求められる有効性要件の適用をうけないことである。
重要な観点	<ul style="list-style-type: none"> ●ポイント1: 有効性を証明する臨床研究結果を求めない HDE 申請書は、医療機器の意図する目的に対して効果があることを証明する臨床研究結果を要求されない。安全性に関しては、機器が不合理な、あるいは著しい病気または障害の危険性を与えないことが要求される。 ●ポイント2 リスクベネフィットに関する情報提示 現在利用できる機器や代替治療の危険と利益とを考慮に入れて健康に対する機器の利益が使用によって起きる障害や病気の危険に優ると FDA が判断することができる十分な情報を提供しなければならない。加えて、申請者は病気の治療または診断に利用できる同等の機器がないこと、そして別な方法では機器を市場に導入することができないことを立証しなければならない。 ●ポイント3 IRB の承認が必須であることおよび効果の立証をしていないことの明示が義務付けられる HDE 申請書の承認により、HUD の販売を認められる。しかし、HUD の使用は IRB(施設委員会)が FDA の承認適応に対する機器の使用を認めた場合に限定。HUD の表示には、機器が人道使用医療機器であること、そして、その機器が連邦法によって認められるとしても、特定の適応に対して機器の効果は立証されていないことを明記しなければならない。

図表 1-4-2 HUD の承認例

タイトル	承認年月日	内容
・ウイングスパン・ステントシステム	ポストン・サイエンティフィック・スマート、2005 年 8 月 3 日承認	頭蓋内アテローム硬化症、頭蓋内血管狭窄の改善。
・コアキス・ニューロフロ・カテーテル	コアキシア社、2005 年 3 月 30 日承認	脳虚血の治療。
・ハーツプレス	メンサナ・リサーチ社、2004 年 2 月 24 日承認	前の年からこれまでに心臓移植をうけた患者の移植拒否の診断補助。
・コンテグラ弁付肺導管	メトロニック社、2003 年 11 月 21 日承認	右心室流出路の是正または復元。
・デルマグラフト	スミス&ネフィ・ウンド・マネージメント、2003 年 7 月 7 日承認	栄養障害性表皮水疱症。

タイトル	承認年月日	内容
・メドトロニック・アクティバ・ジストニア・セラピー	メドトロニック・ニューロロジカル社、 2003年4月15日承認	ジストニー管理のため、淡蒼球(GPi)または視床下核(STN)の片側または両側刺激。
・ニューロフォルム・マイクロデリバリー・ステント・システム	スマート・セラピューティクス社、200年 9月9日承認	頸部、頭蓋内、小嚢性動脈瘤の治療に対する塞栓コイルの使用。
・ニューロリンク・システム	ガイダント社、2002年8月9日承認	アテローム疾患に起因する再発性頭蓋内発作の治療。
・VISXエクサイマー・レーザーシステム	VISX社、2001年12月10日承認	過去のレーザー手術による非対称性剥離例の治療。
・アセンション PIP	アセンション・オルソペディクス社、 2002年3月2日承認	近位指関節(PIP)の関節形成。

医薬品においては、Expanded Access Programs とよばれる制度が存在する。その中に、Treatment Investigational New Drug (TxINDs) programs / Compassionate Use programs (CU) : 21CFR 312 (関連法案) / Emergency use protocols. / parallel track 等が存在する。これらの有償・無償については、ケースバイケースであり、また、この4つの制度が複雑に関連している。

第5節 ビジネス状況のまとめ

1 製品化状況

●再生医療分野の現状

○再生医療製品は以下2種のみ

皮膚

軟骨

(細胞バンク・再生医療用細胞培養装置等は除く)

○企業数

米国 3社程度

Genzyme/S&N / Forticel Bioscience

米国以外

各国1社ずつが存在する程度

○結論

再生医療製品の販売は限定的であり、現在製品を販売している企業の参入も少ない。

●企業の考え方

○再生医療製品の現状の背景

皮膚・軟骨分野での再生医療では、企業としての利益は上らない

(米国および日本ベンチャーヒアリング結果)

○販売しているのか

→今後の新規治療を作るため

→患者のため

→細胞治療の新たなフェーズを作成するため

2 細胞治療(薬)の状況

●細胞治療の現状

○製品化状況

皮膚・関節以外の細胞治療(薬)としての認可は、世界的にもなし

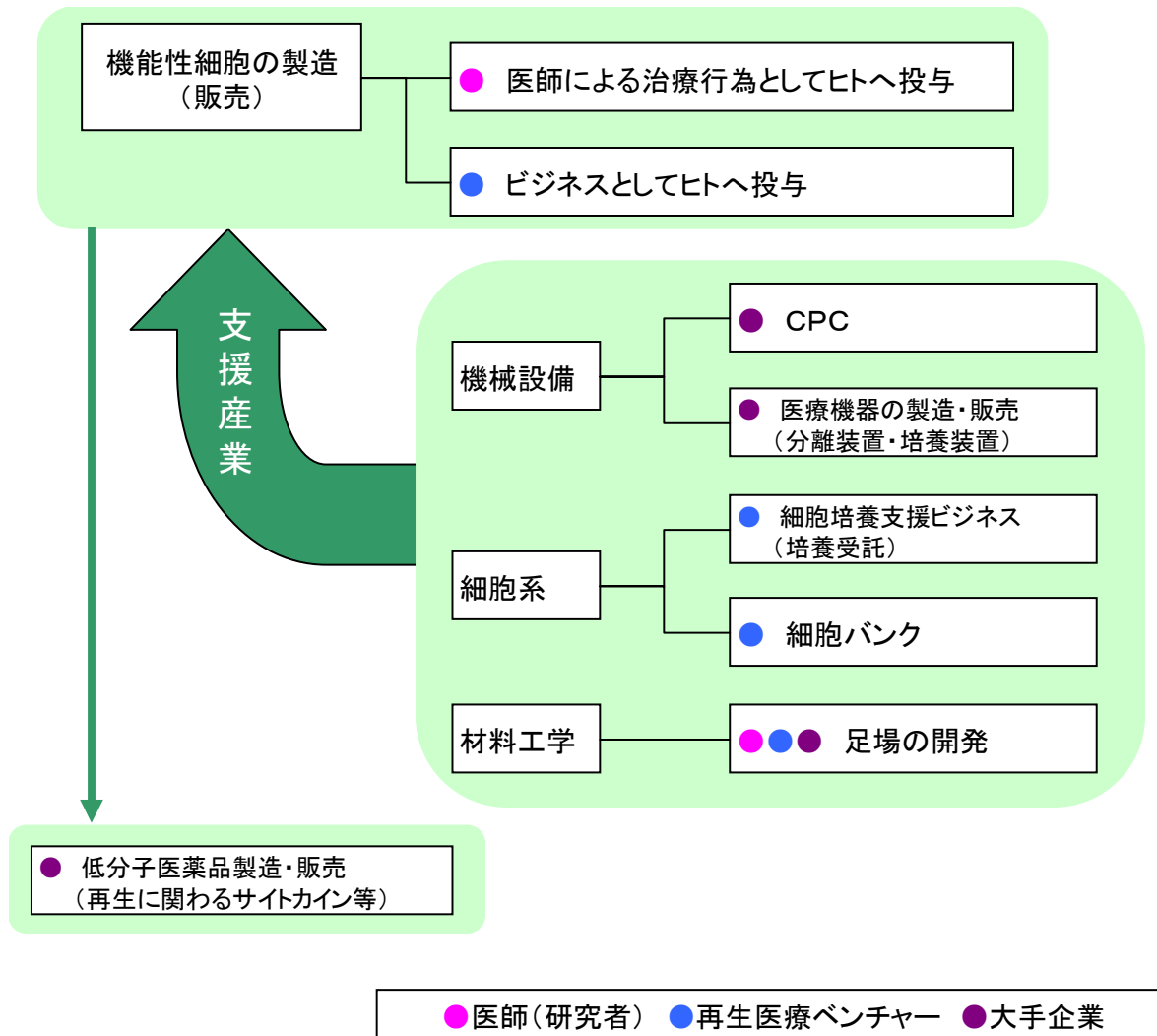
●次世代治療開発状況：ヒトへの投与の日欧比較を図表1-5-1に示す。

図表1-5-1 次世代再生医療開発状況

欧州	日本
ガンワクチン(樹状細胞等) 現在 Phase3 レベル 製品なし	ガンワクチン(樹状細胞等) 医師法の下ヒトへ投与多数 細胞の輸送あり 製造承認なし
心臓関係の治療 Phase1-Phase3 製品なし	心臓関係の治療 医師法の下大阪大学にて投与 (人工心臓からの離脱成功) 製造承認なし

さらに、支援産業を含めた現在のビジネス状況の概観と参入者を図表1-5-2に示した。

図表 1-5-2 現在のビジネス状況



第2章 再生医療に関する制度の整備状況調査

再生医療の実施のために必要な法律、手続等の制度に関する国内外の整備状況について調査を行った。

第1節 再生医療に関する規制

1 日本

(1) 治験・臨床研究に関わる状況

日本での治験は、他国と比較して医師法による臨床研究と薬事法による治験（臨床試験）が存在するところに特徴がある。医師法による臨床研究は、高度医療評価制度を通して医療技術として認定され、技術料として医療報酬として保険収載されることを目的とする。一方治験（臨床試験）に関しては、薬事法の下、物として承認が行なわれ、薬価として保険に収載される。2008年、再生医療関連の治験はまだ限定的であるが医師法下による臨床研究は実施されている。

また、治験に関しては、GCP (Good Clinical Practice) 省令に基づき実施される（図表 2-1-1 参照）。

図表 2-1-1 GCP 省令

省令名	概要
医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令：GCP 省令（厚生省令第 24 号）	2008 年 2 月策定 医薬品の治験実施基準に関する省令

(2) 再生医療に関する規制

1) 日本の再生医療関連規制

日本における再生医療関連規制を整理した（図表 2-1-2）。関連記載のうち ES 細胞に関する規制は、第 2 章第 3 節 1 に示してある。

図表 2-1-2 ヒト由来細胞・組織を利用した医療用具・医薬品に関わる規制

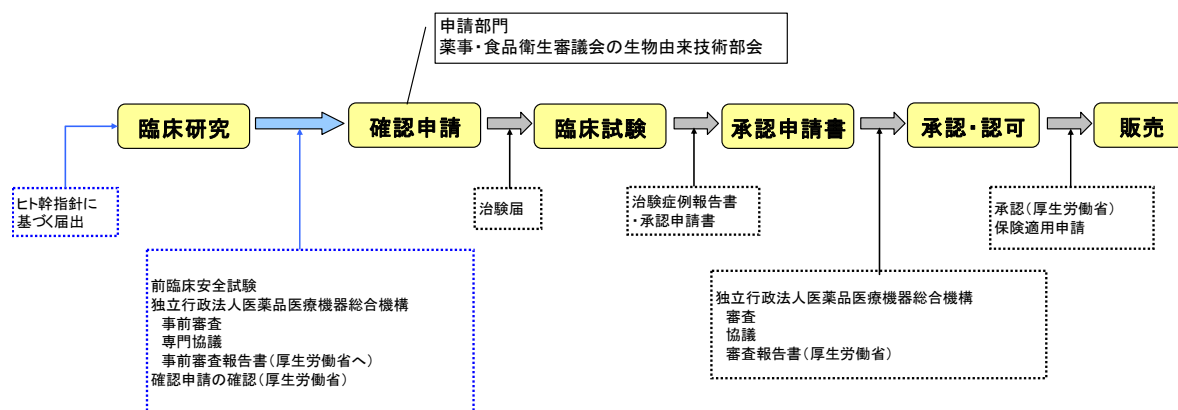
省令名	概要
細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について(医薬発第 906 号)	1999 年 7 月 細胞・組織利用の医療機器等にかかる治験の依頼をする場合、治験計画の届出を行う前に、厚生大臣に安全性・品質の確認を求められる。(確認申請制度の導入)
ヒト又は動物の組織・細胞から由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(医薬発第 1314 号)	2000 年 12 月 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚生労働省告示第 425 号)	2006 年 7 月 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する基本的な考え方
ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品または医療機器品質および安全性の確保について(医食発第 0208003 号)	2008 年 2 月 ヒト又は動物の組織・細胞から由来成分を原料として製造される医薬品等(自己由来細胞)の品質及び安全性確保について(医薬発第 1314 号)の別添 2 の改訂

省令名	概要
ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について (薬食管麻第 0327025 号)	2008 年 3 月 ヒト(自己)由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の製造管理および品質管理に関する考え方(GMP 省令/QMS 省令/治験薬 GMP 遵守の際にも適応)

日本において、ヒト由来細胞・組織を利用した医療用具・医薬品に関わる開発のフローを図表 2-1-3 にまとめる。

臨床研究と臨床試験（治験）は、実際のところ、図表 2-1-5 に示したようにダブルトラックであり、一元的管理がされていないのが日本の特徴である。しかし、本フローは流れとしてつながって記載した。幹細胞を用いたヒトへの投与を実施するとき、即ち臨床研究あるいは臨床試験を開始するときには、ヒト幹指針に基づく届出が必要である。その届出のプロトコールにより、厚生労働大臣が厚生審議会を開催し開始を判断することもあり。さらに、確認申請・治験届けとゲートが多数存在している状況である。

図表 2-1-3 ヒト由来細胞・組織を利用した医療用具・医薬品に関わる開発・申請のフロー



2) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針は、平成 18 年 7 月に制定された指針である。本指針は、ヒト幹細胞を取り扱う全ての関係者に影響を及ぼす指針である。医師法に基づく高度医療評価制度を通じて医療技術としての確立を目的とする臨床研究、治験を実施するために、確認申請を目的とした臨床研究であっても、ヒト幹細胞を用いた研究である場合は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が関与する。ヒト幹細胞を用いた臨床研究を行う場合は、研究機関の倫理審査委員会での審議による了承と、厚生労働大臣の意見を聴くことが必要とされている（「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」厚生労働省 2006 年 7 月 3 日）。指針の運用上の課題として、審査の迅速化、品質管理（GMP）で求められるべき水準、施設内委員会の審議事項などが検討されている。

図表 2-1-4 に本指針の成立の経緯を示す。

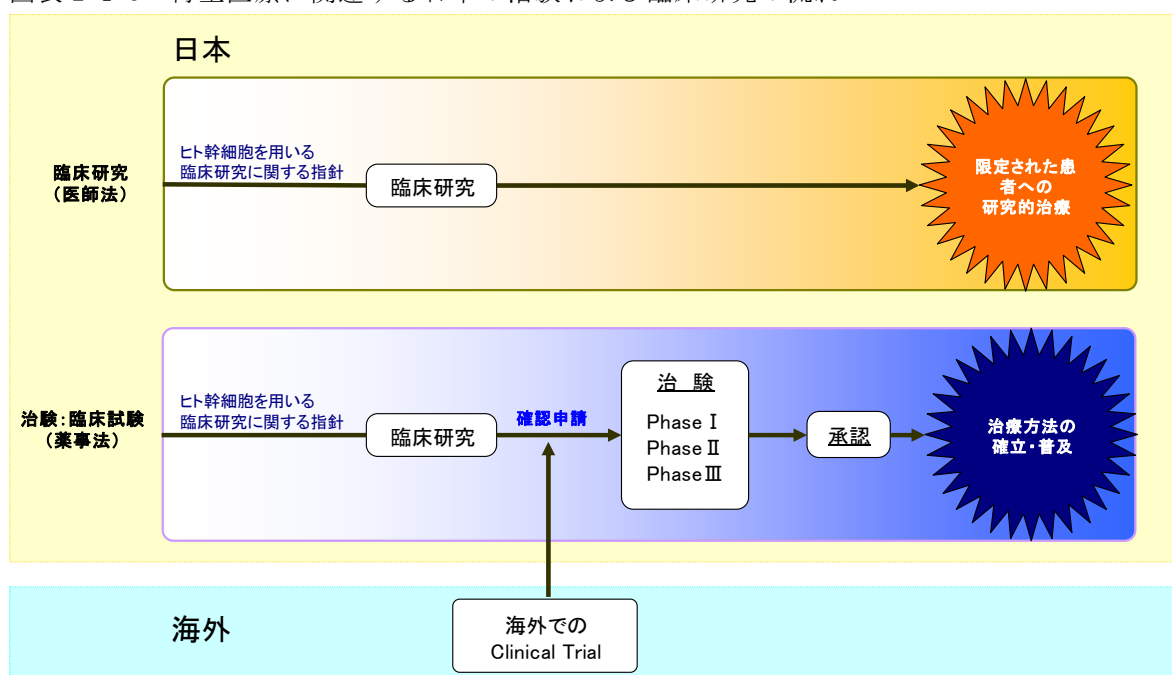
図表 2-1-4 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針成立の経緯

施行時期	概要
2002 年	「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」の設置 (厚生科学審議会科学技術部会:厚生労働省健康局疾病対策課)(1月)
同年	「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会ワーキンググループ」の設置 (厚生科学審議会科学技術部会:厚生労働省健康局疾病対策課)(1月)
2006 年	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(厚生科学審議会科学技術部会:ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会)(7月)

本指針に基づいた研究として 2007 年に京都大学から提出された大腿骨壊死及び月状骨壊死に関する臨床研究 2 件が最初に認可され、実際に患者自身の間葉系幹細胞、及び骨髄間質幹細胞を使用した再生医療の臨床研究が開始された。2009 年 1 月までに、大阪大学、国立循環器病センター、京都大学及び東海大学の 4 つの研究機関より申請のあった計 5 件のヒト幹細胞臨床研究に対して審査委員会の了承が得られている。

これらを図表 2-1-5 に再生医療に関連する日本の治験および臨床研究の流れとしてまとめた。

図表 2-1-5 再生医療に関連する日本の治験および臨床研究の流れ



3) 「細胞、組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」

さらに、再生医療において産業化を目的とした治験を行う場合は、薬事法による通常の医薬品開発に加えて、細胞・組織を利用した医療用具または医薬品の実用化において、治験を行う前に厚生大臣にその治験機器・治験薬の安全性及び品質の確認を提出する確認申請の提出が、「細胞、組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」(厚生労働省、医薬発 1314 号通知 平成 12 年 12 月 26 日)により義務づけられている。

4) その他の関係する法規制

日本において、医師法による医療行為に関する法規制としては、医療法、臓器移植に関す

る各種法律、先進医療関連通知などが存在する。特に、先進医療関連法案は、2006年に健康保険法改訂により再編され2008年4月にさらに改正された。2008年において再生医療は、先進医療（第二項先進医療）と高度医療評価制度（第三項先進医療技術）双方の枠組みの中で臨床研究が遂行されている。

以下に、参考情報として、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等に関する論議の経緯および臓器移植関連の情報ををまとめた（図表 2-1-6、7）。

図表 2-1-6 ヒト由来細胞・組織加工医薬品等に関する論議の経緯

施行時期	概要
1998年	ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会の設置 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について－医薬品の研究開発を中心に－（厚生労働省健康政策局研究開発振興課）（12月）
同年	非医療分野におけるヒト組織・細胞の取扱について（日本組織培養学会倫理問題検討委員会）（12月）
同年	人体より得た細胞サンプルの取り扱いと倫理規定について（国立医薬品食品衛生研究所）（8月）
2000年	公共的な研究用ヒト組織バンクの設立のための検討（日本組織培養学会）
同年	組織バンク事業を通じたヒト組織の移植等への利用のあり方について（案）（厚生労働省健康医療局エイズ疾病対策課臓器移植対策室）（6月）
同年	細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方（厚生労働省、中央薬事審議会・バイオテクノロジー特別部会）（12月）
同年	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（厚生労働省、中央薬事審議会・バイオテクノロジー特別部会）（12月）

図表 2-1-7 臓器移植関連の経緯

施行時期	概要
1991年	骨髄移植推進財団開設
1997年	臓器の移植に関する法律（法律第104号）〔厚生労働省〕（7月）
同年	「臓器の移植に関する法律」施行規則（厚生省令第78号）〔厚生労働省〕（10月）
1999年	日本さい帯血バンクネットワーク設置（8月）
2002年	異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針〔平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業〕
2004年	「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針〔平成15年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業〕

2 米国

(1) Clinical Trial

未承認の医薬品および医療機器の臨床試験（治験および臨床研究双方）の審査や認可はFDAが一括して執り行なっており、医療従事者であってもIND・IDE申請は必須となる。

また、倫理問題については、1974年から取り組んでおり、米国における医薬品開発においてはクリティカル・パス・イニシアティブによる医薬品・医療機器の研究開発支援など、医薬領域の活性化と申請者負担や承認機関の軽減を積極的に図っている。

1) Phase I GMP Guidance

これらの規制改革の一貫として、2006年1月にFDAから公表されたPhase I GMP Guidanceが発行され、Phase I試験の緩和が提唱された。Phase I GMP Guidanceの草案は、Phase I

で使用される薬物や生物製剤は、探索的試験研究（トランスレーショナル段階、TR）の製造である場合には、従来要求される試験項目を全てにわたって適用する必要はないとしている。すなわち、Phase I の段階から被験薬について市販品の製造までの要件を求めることなく、一部の要件を緩和する。具体的には、主に製造施設要件やラベル等に関してこれまでより実施しやすくなると考えられる。この施策により、大学やベンチャーでも Phase I を開始しやすくなるといわれている。

FD&C 法令における医療機器承認規定の対象となる医薬品についての臨床試験は Phase I GMP Guidance の項目から除外される。

また、次の治験薬は本ガイダンスの適応を受けない。

* PHS Act361 項のもとでのみ規制されるヒトの細胞製剤や組織製剤（いわゆる“minimally manipulated”とされる、通常の治療法としてすでに確立している骨髄移植や末梢幹細胞移植にもちいる細胞などのことをさす）

* 第2相および第3相試験のために製造された治験薬

* すでに承認された薬剤で、用途拡大のため P1 試験を実施するときなど

* PET に用いる医薬品

cGMP 省令については、第3章2節1に示す

2) 倫理規定等の考え方

代表的な規制を図表 2-1-8 に一覧でまとめる。

図表 2-1-8 米国における倫理規定等

施行時期	名称	担当部局	概要
1974年6月	国家研究規制法	連邦政府	IRBの法的な位置付けと被験者保護に関する国家委員会の設置
1974年4月	ベルモント報告	連邦政府	被験者保護に関する倫理に則した指針
1993年	IRB運営に関する指針	被験者保護局(OHRP)	連邦予算を受ける研究機関に対する施設内IRB運営指針
1995年3月	ヒト由来試料を扱う研究に関する指針	NIH	NIH資金によるヒト由来試料を使用する研究の指針
2001年8月	研究倫理のあり方について	NBAC	国家委員会において、IRB強化と監査、教育組織設置、利益衝突への対策など抜本的な変革を示す報告書

(2) 再生医療に関する規制

1) 米国の再生医療関連規制

米国における再生医療関連規制のリストを図表 2-1-9 に示す。

図表 2-1-9 米国における再生医療に関わる規制

通称 施行時期	名称	概要
Human and Animal Directive 45CRF46 (1991年)	Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)	ヒトおよび動物由来製品の cGMP ト由来試料を使用する研究の法的位置づけ

通称 施行時期	名称	概要
21世紀に向けての医薬品 cGMP (2002年8月)	「Pharmaceutical Quality for the 21st Century – A risk based approach	21世紀に向けての医薬品 cGMP
GMP 省令 21CFR 210/211 (2005年5月)	Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing Packing, or Holding of Drugs: General. And for Finished Pharmaceuticals	医薬品製造に関わるGMPに関する法律
cGTP 省令 21CFR 1271 (2005年5月)	current Good Tissue Practice (cGTP)	FDA版 ヒト由来細胞・組織医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針 ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物設立、監査、施行のための現在組織扱い基準」(CGTP最終規則)
Exploratory IND (2006年1月)	Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies	ヒト対象探索的研究(exploratory studies)計画時に、CMC(化学、製造、コントロール)情報とともに、どのような前臨床的アプローチ、臨床的アプローチを考慮すべきかを明確にする目的で発行
ドナー適正性判断に関わるガイダンス (2007年8月)	Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products –	「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく製品を生産するにあたってのドナー適正性判断に関わるガイダンス
CMC 関連規則 (2008年4月)	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)–	ヒト体細胞治療用の治験中新薬申請(INDs)のための化学、製造、コントロール(CMC)情報の内容と審査FDA審査委員とスポンサー用のガイダンス

2) cGTP 省令 (21CFR 1271)

米国では、細胞を利用した治療を細胞医薬品としてカテゴライズしている。細胞医薬は、再生治療や癌ワクチンなどが範疇に入る。通常は人(自己あるいは同種)由来の細胞を修飾して使用されるため、まずは細胞の採取と感染のコントロールが重要となる。米国FDAは2001年から、細胞組織利用製品の施設登録、細胞組織利用製品をリストアップするための統合システムの作成、危険因子のスクリーニングと感染症検査結果に基づいたドナー組織、細胞などの適格性確認の基準の規定などを進めてきた。2005年5月に current Good Tissue Practice (cGTP : 21CFR 1271) ガイドラインの最終案を施行し、米国内の細胞組織利用製品の製造業者に対し、感染症の感染や感染拡大を予防するための採取、処理、保存、ラベリング、パッケージング、搬送のための規定と、記録管理の手順などを制定した。

cGTP と cGMP とでは、それぞれの規制対象の違いから項目の内容は若干異なっているが、製造に関する主要事項(人員、環境、記録、安全性)については共通して項目が設けられている。しかしながら、cGTP では試薬、製品について公衆衛生法に基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対して cGMP では該当する項目はない。さらに、cGTP では細胞組織

利用製品の使用後についても追跡が可能となるように個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらの cGMP について FDA の査察および相談ができることが定められている。

3) 2005-2008 年までに出版された再生医療関連ガイドライン例

2005 年以降にも、詳細な対象に対してのガイドラインが出版されている。参考のためにそれらの概略を記載する。

☆Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered From Donors Who Were Tested For Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests-4/16/2008 (企業用ガイダンス：診断検査あるいは貯蔵された試料を使って伝染性疾患の有無を検査したドナーに由来するいくつかのヒト細胞、組織、細胞組織由来の産物 (HCT/Ps) についてのガイドライン)

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/hctppool.htm>

対象：診断検査あるいは貯蔵された試料を使って伝染性疾患の有無を検査したドナーに由来するいくつかのヒト細胞、組織、細胞組織由来の産物 (HCT/Ps)。ガイダンス中で使用されている用語「certain HCT/Ps」の定義には、注入用のリンパ球 (DLIs) つまり造血系前駆細胞や幹細胞 (HPCs) も含み、またこのガイダンスは 2005 年 5 月 25 日以降 2007 年 2 月 23 日を通してのドナー由来の HCT/Ps に適用される。当カテゴリ中で以前 21 CFR Part 1270

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=1270>) の規制下にあった組織は当ガイダンスの対象外であり、以前このように規制を受けていなかった HCT/Ps にのみ当ガイダンスは適用される。

規定概要：Establishment (設立機関：HCT/Ps 製造元と契約してそれらの製造を行い、契約や同意に基づきドナー検査をする設立機関を含む) のヒト細胞、組織、細胞組織由来の産物のドナー適性の決定用に、ドナー適性に関する推薦事項と、連邦規則の Title 21 Code of Federal Regulations, Part 1271, Subpart C (21 CFR Part 1271, Subpart

C) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271&showFR=1&subpartNode=21:8.0.1.5.52.3>) 下で要求される付加的要求事項を提供する。

2007 年 1 月に発行された同じタイトルのガイダンスの改訂版である。FDA のドナースクリーニングと検査規則が 2005 年 5 月 25 日より有効化した、その中の 21 CFR

1271.80(c) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>)

は、FDA がライセンスし、承認しているドナースクリーニング検査を行い伝染病病原体の転入リスクを減らすよう要求している。報告によると、この規則を遵守できていない設立機関があり、2つのカテゴリがある。ひとつは、製造元発行の説明書が、個別 (individual) HCT/P ドナー試料に Nucleic Acid Testing (核酸検査) をするよう指示があるのに、貯蔵された (pooled) HCT/P ドナー試料で検査を行っている。もうひとつは、FDA 規則が、FDA がライセンスし、承認したドナースクリーニング検査を行うよう要求しているのに、診断検査で済ませている場合である。この2つの状況に限定して当ガイダンスは、それらの HCT/Ps の扱い、分配されてしまった後の処理、表示方法について推薦事項を与える。他の類の遵守欠陥については扱っていない。

☆Guidance for Industry Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) – Small Entity Compliance Guide-8/24/2007 (ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物 (HCT/Ps) の規則-小規模団体コンプライアンス)

-<http://www.fda.gov/cber/gdlns/hctpcmpl.htm#I>

当ガイダンスは、21 CFR 10.115(g) (4) (i)

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>) に一致して即実行するために発行した。

対象：ヒト細胞、組織、組織細胞に基づく生産物 (HCT/Ps)

規定概要：section 212 of the Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act (Public Law 104-121) (<http://www.epa.gov/sbrefa4u/statute/publ104121.pdf>) に一致して、ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく製品 (HCT/Ps) を製造する小規模団体の設立機関が、Title 21 of the Code of Federal Regulations, Part 1271 (21 CFR Part 1271) で定められている HCT/Ps 用の総合規則フレームワークの理解を深め遵守できるよう助ける目的で、当ガイダンスを準備した。 Title 21 CFR 1271.3

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>) は、その中で使用されている重要用語の定義を明記している。FDA は、提案されたアプローチを実行するために、3 件の最終規則と 2 件の暫定最終規則を公表した。

① "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Establishment Registration and Listing" 「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物」 団体登録とリスト (登録最終規則) (66 FR 5447, 2001 年 1 月 19 日

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/011901a.htm>)。 21 CFR Part 1271, Subpart A (21 CFR Part 1271 の目的、視野、定義に関する一般)、と 21 CFR Part 1271, Subpart B (登録とリスト手順); 2 段階で施行された。第一段階は 2001 年 4 月 4 日に有効化、section 361 of the PHS Act と 21 CFR Part 1270 内で既に規制されている生産物をつくる団体に適用された。第二段階は、2004 年 1 月 21 日に有効化、生体産物、薬剤、機器; 末梢血や臍帯血由来の造血系幹細胞; 生殖系細胞と組織として規制されている HCT/Ps を製造する団体に適用された。

② "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Establishment Registration and Listing" 「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物」 団体登録とリスト (暫定最終規則) (69 FR 3823, 2004 年 1 月 27 日

<http://www.fda.gov/cber/rules/frtisreg012304.pdf>)。 21 CFR Part 1271 の規則作成が完了するまで HCT/Ps の定義の視野からヒト硬膜と心臓弁移植片を除外した。2004 年 1 月 23 日に有効化 (遵守期日—2004 年 3 月 25 日)。

③ "Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products" 「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物のドナー適性決定」 (ドナー適性最終規則) (69 FR 29786, 2004 年 5 月 25 日

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-11245.pdf>)。 21 CFR Part 1271, Subpart C (ドナー適性決定のため、ドナー検査とスクリーニングのための規則) を設定し、2005 年 5 月 25 日に有効化。

④ "Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments, Inspection and Enforcement" 「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づ

く生産物設立、監査、施行のための現在組織扱い基準」(CGTP 最終規則) (69 FR 68612, 2004年11月24日 <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-25798.pdf>)

21 CFR Part 1271, Subpart D (CGTP 要求事項), Subpart E (21 CFR 1271.10 内で記述されている団体用の付加的な要求事項), and Subpart F (21 CFR 1271.10 内で記述されている団体用の監査と施行規則)を設定した。2005年5月25日に有効化。Subparts D (例外数件あり) と E はこの時点では生殖系 HCT/Ps に適用されない。

⑤ "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Donor Screening and Testing, and Related Labeling" 「ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物; ドナースクリーニング、検査、関連表示」(暫定最終規則) (70 FR 29949, <http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/01jan20051800/edocket.access.gpo.gov/2005/pdf/05-10583.pdf>)

2005年5月25日) HCT/Ps ドナーのスクリーニング、検査と関連表示に関する規則一部が改訂され、2005年5月25日に有効化。2007年6月19日 (72 FR 33667 <http://www.fda.gov/cber/rules/hctdnr.pdf>) に、FDA は2005年5月25日付の暫定最終規則を変更なしで採用した。これらの規則により、伝染性疾患の導入や拡大を防ぎ、HCT/Ps の安全性を上げ、その安全性に対する公衆の確信を増すことになる。

当ガイダンスは、上記の各規則ごとの質疑応答 (Q&A) の形で構成されている。

☆Guidance for Industry Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)- 8/8/2007 (企業用ガイダンス: ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物 (HCT/Ps) のドナー適性決定)

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/tissdonor.htm#i>

対象: ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物 (HCT/Ps) のドナー適性決定。当ガイダンスは、21 CFR part 1271, subpart C (2005年5月25日有効化) 内の規則の有効化期日以降に獲得された細胞や組織に適用される。§ 1271.90. 規制下にあるものは除外する。

規定概要: Title 21 Code of Federal Regulations, part 1271, subpart C (21 CFR part 1271, subpart C) 内の要求事項を遵守し、伝染病原体や疾患についてドナースクリーニングを行い、それに基づいて、設立機関がドナー適性を決定するのを助けるために当ガイダンスは発行された。ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物 (HCT/Ps) のドナースクリーニング、検査を含み、ドナー適性決定用の要求事項を設定した。これは、2007年2月27日付の同タイトルのガイダンスを置きかえるものであるが、21 CFR part 1270 関連のガイダンス、

“Guidance for Industry: Screening and Testing of Donors of Human Tissue Intended for Transplantation,” (移植目的のヒト組織のドナーのスクリーニングと検査) にとって代わるものではない。2005年5月25日以前に獲得された組織はその21 CFR part 1270 関連のガイダンスが適用される。当ガイダンスは、2004年5月付の草案 “Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)” (「企業用ガイダンス: ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物 (HCT/Ps) のドナー適性決定」) の最終版である。また、2002年6月付の草案 “Guidance for Industry: Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps),” (「企業用ガイダン

ス：ヒト細胞、組織、細胞組織に基づく生産物によるクロイツフェルトージェイコブ病 (CJD) とその変異体 (vCJD) の伝染リスクを減少させるための予防対策」) を最終化するガイダンスでもある。

☆Guidance for Industry Minimally Manipulated, Unrelated, Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution in Patients with Hematological Malignancies - 1/16/2007 (企業用ガイダンス：造血系悪性腫瘍患者の造血系再構築の目的で使用される、患者とは無関係の、最低限に処理された同種胎盤/臍帯血) <http://www.fda.gov/cber/gdlms/cordbld.htm> 草案。当ガイダンスは、コメント収集用である。

対象：同種胎盤/臍帯血で、最低限処理されたもので、造血系悪性腫瘍患者の造血系再構築用に使用されるもの、かつドナーとは無関係のレシピエントに対し使用されるもの。

規定概要：臍帯血バンクが、Title 21 of the Code of Federal Regulations (CFR)の要求事項を遵守しつつ、最低限に処理された同種胎盤/臍帯血の生体物質ライセンス申請 (BLA) (21 CFR Part 601) できるよう援助するためのガイダンスである。また、そのような胎盤/臍帯血の製造についての情報も記載している。当ガイダンスの目的により、記述内では、造血系前駆細胞臍帯 (HPC-C) という表記を使う。

☆Guidance for Industry Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products-2/11/2008 (細胞治療や遺伝子治療用製品の無菌性検査用の、増殖に基づく迅速な微生物学的方法の確証) コメント収集用草案 <http://www.fda.gov/cber/gdlms/stercgtp.htm>

対象：体細胞治療と遺伝子治療用製品

規定概要：細胞治療や遺伝子治療用製品の製造元に対する、製品の無菌性検査用の増殖に基づく迅速微生物学的方法 (RMM s) の確証についての推薦事項を提供する。連邦規則、Title 21 Code of Federal Regulations, 610.12 (21 CFR 610.12)

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>) 中に記述される無菌性アッセイとの RMM の同等性決定や方法の確証についての考慮すべき点を扱う。当ガイダンスが最終決定されると、無菌性検査用の RMM の実行を促進するものとなる。当ガイダンスは、連邦規則、21 CFR 1271.10 に記述される公衆衛生法 (Public Health Service Act) の第 361 条 (Section 361) 内で規制されている HCT/Ps や、21 CFR Part 820 中で医療機器として規制されている HCT/Ps には直接適用されるわけではない。それらの製品は、21 CFR 610.12 内の無菌性検査の対象とならず、また代替法的 RMM が無菌法と同等であることを実証するために 21 CFR 610.9 内に記される要求事項の対象でもない。しかし、RMM の確証を狙っているような HCT/P や機器には、これらの推薦事項は有益な参考となるであろう。

☆Guidance for FDA Reviewers and Sponsors

Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)- 4/9/2008 (FDA 審査委員とスポンサー用のガイダンス：ヒト体細胞治療用の治験中新薬申請 (IND s) のための化学、製造、コントロール (CMC) 情報の内容と審査)

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.htm>

対象：ヒト体細胞治療用の治験中新薬。ヒト体細胞治療用生体産物と別の薬剤や機器のコンビネーションも含む。

規定概要：ヒト体細胞治療用の治験中新薬申請（INDs）のスポンサーに対する、化学、製造、コントロール（CMC）情報についての推薦事項。FDAのCMC審査委員に対する、該当製品製造に関する問題点を考慮に入れて、IND審査の一部としての記録と調査すべき情報に関する説明。当ガイダンスは、2003年8月発行の草案「ヒト体細胞治療治験中新薬申請の化学、製造、コントロール審査委員のための指示とテンプレート」（“Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry Manufacturing, and Control Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications” dated August 2003 (68 FR 49488; August 18, 2003).）の最終版である。製造される製品の組成や材料、手順、製品検査（微生物検査、純度、効力、安全性など）、容器、表示などに関して説明。

4) 2005-2008年までに出了された再生医療関連ガイドライン例

☆Class II Special Controls Guidance Document: Automated Blood Cell Separator Device Operating by Centrifugal or Filtration Separation Principle-11/29/2007（企業とFDA用第2級特別規制ガイダンス文書：遠心あるいは濾過の原理により操作する血液細胞自動分離機）<http://www.fda.gov/cber/gdlns/autobldcell.htm>

対象：習慣的な血液あるいは血液成分採取用の目的で、遠心分離の原理で操作する血液細胞自動分離機の第3級から第2級として再分類されたもの。さらに、2003年2月28日に第2級として再分類された（68 FR 9530）濾過分離原理により操作する血液細胞自動分離機。

規定概要：当ガイダンスは、再分類を支持する特別規制として機能するもので、他の規制とのコンビネーションにより、機器の使用に伴うリスクを扱う。機器分類最終規則施行日以降、習慣的な血液や血液成分採取用の遠心あるいは濾過原理により操作される血液細胞自動分離機の510(k)通知を提出する企業は、この特別規制ガイダンスで網羅される問題点に対処する必要があるが、機器が当ガイダンスの推薦事項を満たすか、あるいは安全性と効果性について同等であることを保証すると示せばよい。企業にとって負担を最小限に抑えたアプローチを提案している。

☆Guidance for Industry Cell Selection Devices for Point of Care Production of Minimally Manipulated Autologous Peripheral Blood Stem Cells (PBSCs) - 7/23/2007（企業用ガイダンス：最低限の操作で自己末梢血液幹細胞（PBSCs）を分離する生産用細胞分離機器に関するガイダンス）草案 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/pbpc.htm>

当ガイダンスは、コメント収集用である。

対象：最低限の操作で自己末梢血液幹細胞（PBSCs）を分離する生産用細胞分離機器

規定概要：患者への再移植目的で最低限の操作で分離される自己末梢血液幹細胞の分離において、FDA規制を受けており当目的のために承認された分離用機器を使用して分離したものがどのような場合に、Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR) Part 1271 (21 CFR 1271.15(b)) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>)の要求事項の例外と考えるのかについてのアドバイス。また、ヒト対象医療での使用を目的

とした安全でかつ有効な自己 PBSCs の作成ができるように、当目的の細胞分離機器の承認を支持するデータ提供用のアプローチについての推薦事項も記述。この例外が適用されない場合、臨床医療用 PBSCs は 21 CFR Part 1271 の規制下になり、生体物質として 21 CFR 1271.20 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>) の規制下にもなる可能性が生じ、治験中新薬 (IND) 規則 (21 CFR Part 312)

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=312>) 下の研究用要求事項と生体物質ライセンス要求事項 (42 U.S.C. 262(a), 21 CFR 601.2 et seq.) (<http://www.cdc.gov/od/sap/docs/42USC262.pdf>)

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>) も含むことになる。

☆Guidance for Industry : Class II Special Controls Guidance Document: Cord Blood Processing System and Storage Container - 1/31/2007 (企業用ガイダンス : 第 2 級特別規制ガイダンス文書 : 臍帯血プロセスシステムと保存容器)

<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cordbldstorII.htm>

当ガイダンスは、21 CFR 10.115(g)(3) に一致して、即実行されることを目的としている。

対象 : 臍帯血プロセスシステムと保存容器

規定概要 : 当文書は、臍帯血加工システムと保存容器を第 2 級に分類することを支持する (特別規制) もので、臍帯血加工と保存に使用するための機器に関連する。臍帯血加工システムと保存容器を第 2 級に分類するという連邦登録 (Federal Register) 通知とともに発行された。510 (k) 提出する製造元は、この特別規制ガイダンス文書内で網羅されている問題に対処する必要があるが、その機器がガイダンスの推薦事項を満たしていることを示すか、なんらかの手段で同等の安全性と効果性を提供すればよい。当タイプの機器の販売を目的とする製造元は、(1) 連邦規則の 21 Code of Federal Regulations (CFR), Part 807, Subpart E で記述されている販売前通知要求事項を含め、一般法例規則に一致し、(2) 当ガイダンスで決められている臍帯血加工システムと保存容器に関連した健康面の特定のリスクに対処し、(3) その機器の販売に先んじて FDA から同等の決定を獲得しておくべきである。当ガイダンスのセクション IV で、臍帯血加工システムと保存容器に関する分類規則と生産物コードを示す。また、他のセクションで、FDA により定められた健康面のリスクのリストと対応策を記述しており、製造元が一般規制と組み合わせてこれに従えば、機器関連のリスクに対応でき、時宜にかなった 510 (k) へ進められるようになっている。

3. 欧州

(1) EU における Clinical Trial に関する規制

2001 年 4 月の「人体に使用される医学的製品の臨床試験の遂行における Good Clinical Practice の履行に関する加盟国の法律、施行規則及び管理規定の概要についての指令 2001/20/EC」が設定されている。EU においては、1996 年の ICH 合意による ICH-GCP に基づき、欧州の臨床研究に関わる状況を考慮し、欧州での実施について検討した。2001 年 5 月に欧州議会及び欧州理事会指令 (以下、EC 指令という) として公布し、新たな臨床試験に対する制度設計について加盟国に対して実施を求めた。

欧米においては、以前は日本と同様に治験および臨床研究の両方を別種として取扱い、治験においては規制当局への届出が必要であったが、臨床研究では届けでは不要との判断であった。この「EC 指令 2001/20/EC」により、Commercail Clinical Trial は（商業的臨床試験：日本でいうところの治験）とともに、Non-Commercail Clinical Trial（非商業的臨床試験：日本でいうところの臨床研究）も届出が必要となった。即ち、この指令の一番大きな意味は、EU 加盟諸国全体として日本と同様に治験と臨床研究に分かれていた制度を一本化したことにある。ヒトへの介入研究は全てこの指針に従うこととなり、全ての Clinical Trial を開始する前に承認が必要となった。EU加盟国においては 2004 年 5 月までに国内制度を整備することとされ、各国での実施をした。しかし、実際には統合したことによる手続きの煩雑さ、さらに、介入の定義が各国によって異なるなど課題も少なくない。

2007 年 10 月に欧州で「人体に使用される医学的製品の臨床試験の遂行における Good Clinical Practice の履行に関する加盟国の法律、施行規則及び管理規定の概要についての指令 2001/20/EC」に関わる各界の代表者からなる会議「Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future – A joint conference of the European Commission and the European Medicines Agency」が開催された。

詳細なデータは

<http://www.emea.europa.eu/meetings/conferences/3oct07.htm>

にある。そのうちの Report on the conference および EMEA 当局のプレゼン資料より重要項目を図表 2-1-1 にまとめる。

図表 2-1-1 EC 指令（2001/10/EC）の特徴

<p>●EC 指令の特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新薬の治験だけではなく、臨床研究（非商業的な目的での医薬品の臨床研究）も EC 指令の対象とする ・医薬品以外の臨床研究・臨床試験（手術等の手技によるもの、医療機器の臨床試験、疫学研究等は、対象外） ・医薬品以外の臨床研究・臨床試験（手術等の手技によるもの、医療機器の臨床研究、看護研究、疫学研究）は対象外 ・臨床試験の倫理審査及び当局での審査は、各国レベルで実施するものであり、承認審査のように中央審査は行わない。 	
---	--

図表 2-1-2 会議概要

場所	2007 年 10 月 3 日 EMEA 本部(ロンドン)
参加者	EMEA、EU 薬事規制当局、EU 製薬企業、医学研究者代表、CRO、患者団体 240 名
目的	EU 領域内での臨床研究をより競争力のあるものとし、EU の医学の発展に寄与するために、EC 指令の現状の問題と課題を整理
ポイント	各関係者から EC 指令の運用の困難さが指摘されており、EC 指令の再度改訂との意見が強いことが背景にある。反面、質の高い臨床研究への維持につながるとの期待も背景に存在している。

図表 2-1-3 EU 内での臨床試験数

<p>●EU 内で登録された臨床試験数 (2004 年 5 月 1 日～2007 年 8 月 1 日) 臨床試験申請数 22,697 件 ・スポンサー(実施主体) -商業スポンサー18,319 件(80.7%) -非商業スポンサー4,470 件(19.7%) ※非商業スポンサーは多くの場合主任研究者の所属機関 ・実施場所 -単施設 6,412 件(28.2%) -多施設 15,017 件(66.2%) ・実施国 -EU 内の多国 13,652 件(60.1%) -EU 域外を含む 11,392 件(50.2%)</p>
--

トーマス ロングイン、EMEA の発表より

代表的な各国の対応としては、英国においては医薬品及び保健製品規制機関 (AHRA) に一元化し、医薬品・医療機器の治験及び許認可を審査・監督している。ドイツにおいても、2004 年より EU で策定された 2001/20/EC が履行されている。

(2) 再生医療に関わる規制

1) 全体像

EU において、再生医療に関わる代表的な規制例をあげる。

① Regulation (EC) No 1394/2007/ Advanced Therapy Medical Product and Medical Device
2007 年 11 月 13 日 先端医療医薬品製品について

DIRECTIVE 2001/83/EC: Medical Product Directive と Regulation (EC) No 726/2004:
Advanced Therapy Directive の修正事項

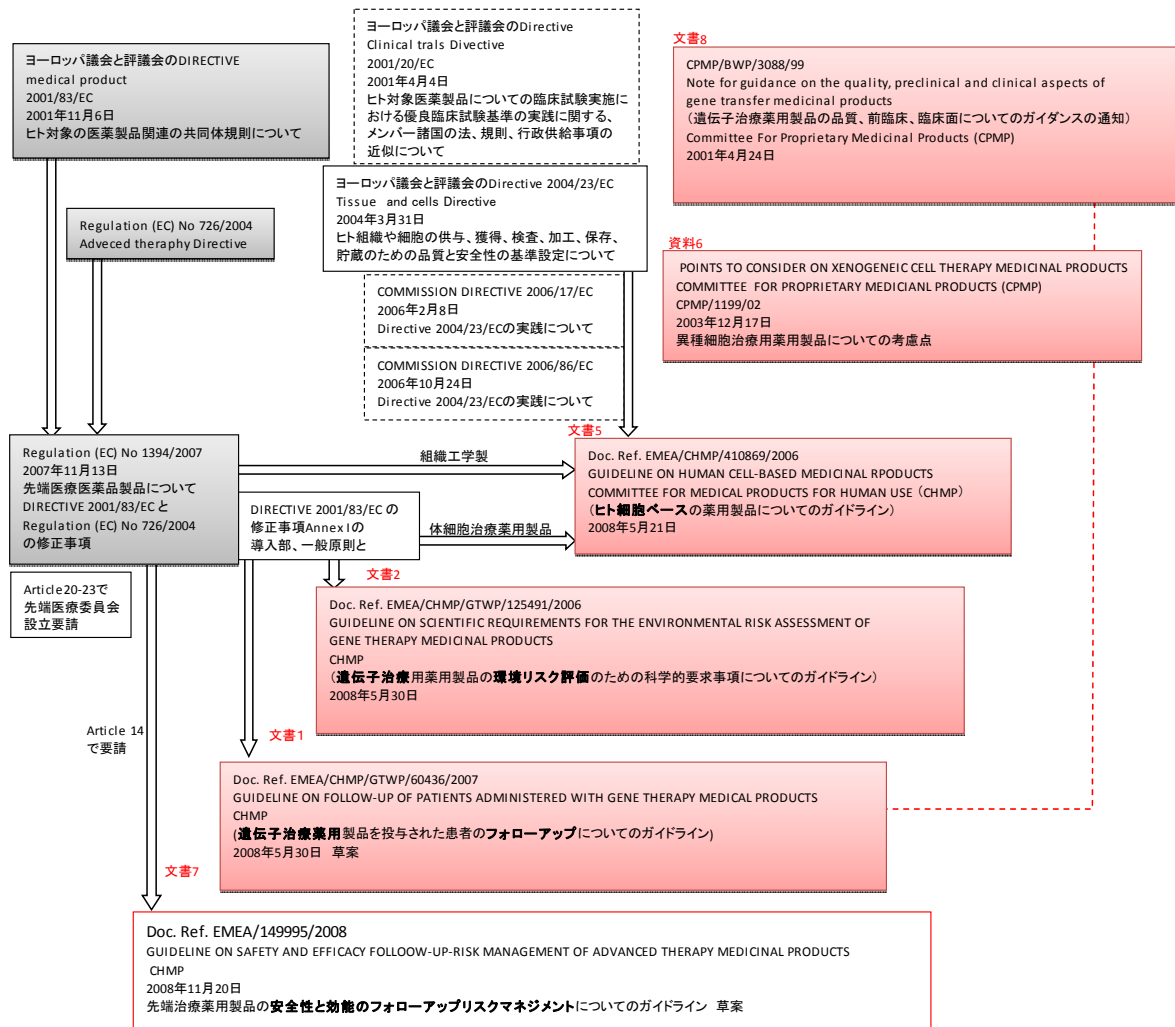
② Commission Directive 2004/23/EC/Tissue and cells Directive

2004 年 3 月 31 日 ヒト組織や細胞の供与、獲得、検査、加工、保存、貯蔵のための品質と安全性の基準設定について

これらの EC 指令: Regulation (EC) や議会と評議会の方針: DIRECTIVE に基づき、様々な Guideline が設定されている。

全体像を図表 2-1-4 に示す

図表 2-1-4 EU における再生医療関連規制全体像



2) Advanced Therapy の考え方

Regulation (EC) No 726/2004: Advanced Therapy Directive により、欧州では Advanced Therapy : 先端医療製品を EMEA (European Medicines Evaluation Agency) が中央審査の対象と定めた。

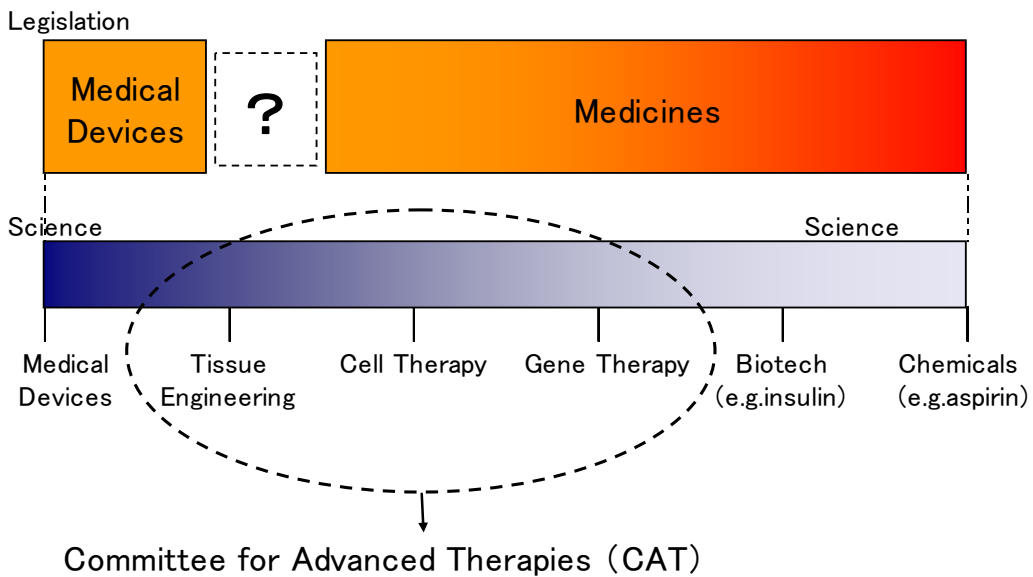
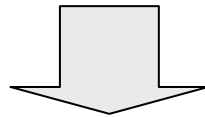
図表 2-1-5 に示したように各国各々の規制を行っていたが、EMEA で中央審査を行うことが取り決められた。その後、様々な規制により、科学的な再生医療に関する考え方を作りあげている途中である。2009年4月に 1st EMEA Workshop on Advanced Therapy Medicinal Products が開かれる。

図表 2-1-5

		オーストリア	ベルギー	ブルガリア	キプロス	フィンランド	フランス	ドイツ	アイルランド	オランダ	ポーランド	スロバキア	スペイン	スウェーデン	イギリス
国 country		Austria	Belgium	Bulgaria	Cyprus	Finland	France	Germany	Ireland	Netherlands	Poland	Slovakia	Spain	Sweden	UK
フレームワーク framework	規制なし not at all			●●	●●				●●	●●	●●	●			
	医薬品 as medicinal product (MP)	●●	●●			●●		●●							
	医療機器 as medical device (MD)														
	医薬品又は医療機器(ケースバイケース) as MP or MD,decided on case-by-case basis												●●	●●	●●
	国のガイドライン specific national guidance														●●
	他の規則(規制) other regulations	●●											●		
承認、許可 authorization	製品の許可 by product authorisation(PA)		●					●							
	製造承認 by manufacturing authorisation(MA)	●●	●					●●							
	組織バンク設立の認定 by accreditation...of the tissue establishment		●●									●			
	PA及びMA by PA and MA						●●	●					●●		
輸入 import	EU関連諸国 from EU MS mandatory through accredited... tissue establishment in your country		●●				●●					●	●●		
	EU外諸国 from non-EU country mandatory through accredited... tissue establishment in your country		●●				●●					●	●●		

● autologous products 自家(自己)製品

● allogeneic products 同種製品



4 アジア

(1) 中国

再生医療に特化した、ヒト組織・細胞の提供から使用に関する指針や規制は明らかではない。「ヒト胚性幹細胞研究についての倫理指導原則」では、ヒト組織の分配や保管に関して制限は少ない。申請に必要な、製品の安全性、品質・性能検査、および治験は、国が指定・認定している機関でしか行うことができない。

医療機器の規定を下にまとめた。

図表 2-1-6 中国における医療機器の規定

施行時期	発行者	規制名称	概要
2000年2月	国家薬品监督管理局	医療器械新製品審査規定(試行案)局令第17号	審査制度、治験などについて規定
2003年12月	国家食品薬品监督管理局	医療機械臨床試験規定、局令第5号	治験の管理規定、試験実施施設は、国指定の薬品臨床試験基地で行うなど
2004年5月	医療機器登録管理方法	医療機器登録管理方法、局令第16号	申請・登録の規定。安全性・有効性についての系統的評価により販売・使用が許可されるなど

(2) 韓国

食品医薬品安全庁(KFDA)が一括して医薬品の許可や品質管理、臨床管理などを行っており、大学、企業いずれにおける臨床研究、治験も、KFDAが一元的に管理している(「細胞治療剤、組織工学製品の安全管理に関する指針」、KFDA、2003年6月)。この指針で、自己由来、他家由来いずれの細胞・組織も、GMP施設での細胞の処理や保管が義務付けられている。

医療製品は、医薬品、バイオリジクスを対象とする「薬事法」と医療品を対象とする「医療機器法」により規制されている。細胞・組織を用いた製品は全て、バイオリジクスに含まれ、医薬品としての規制を受ける。ただし、自己由来の細胞・組織を基にした製品は、海外の同様の製品に対して臨床評価と承認が下りていれば、治験計画書の審査後すぐに製造・販売に入ることができる。この場合、市販後治験の結果にもとづく安全性・有効性データを一定期間、審査当局に提出することとされている。

バイオバンクの設置や管理は「生命倫理法」により規定されており、臍帯血バンクについては、施設の基準や品質管理方法、幹細胞を移植治療以外に使用することなどの規制が検討されている。

第2節 細胞バンク

1 日本

(1) JCRB 細胞バンク

JCRB(Japanese Collection of Research Bioresources)は、1985年に設置され、厚生労働省の認可の医薬基盤研究所が運営をしている。細胞バンク事業のマスターバンクとして活動している日本を代表する細胞バンクの1つである。主なヒト及び動物由来の各種細胞の寄託・分譲を実施している。ヒューマンサイエンス研究資源バンク(HSRRB)が分譲する細胞株は

ここで収集され、品質チェックがおこなわれている。

(2) 「再生医療の実現化プロジェクト」にて整備された幹細胞バンク

文部科学省の「再生医療の実現化プロジェクト」の研究用幹細胞バンク整備領域の一環として、研究用幹細胞リソースバンクが設立されている。

研究用幹細胞バンク基本方針は以下のとおりである。

- ・ 提供者の同意の上に成り立つ（同意が無い場合は利用しない）
- ・ 匿名化し個人のプライバシーを侵さない
- ・ 提供された臍帯血は移植優先（移植の基準を満たした臍帯血を研究用に利用しない）
- ・ 再生医療の早期開発・実現を目指した研究を行っている研究者にヒト幹細胞を供給する（治療や営利を目的とした利用は認めない）
- ・ 倫理委員会の承認を受けた研究にのみ提供する（未承認研究には提供しない）

○理化学研究所バイオリソースセンター

理化学研究所に設置されているバイオリソースセンターの中に、2001年に細胞関連設置、研究用臍帯血細胞バンクで保存されている研究用臍帯血の集積、維持、提供、分配可能な幹細胞株としては、ヒト（間葉系幹細胞(HMS)、臍帯血幹細胞・CD34陽性細胞(HCB, C34))、動物（間葉系幹細胞（マウス）、ES細胞（マウス、マーモセット）などを行う。日本の代表的な供与機関である。

○研究用臍帯血データ管理センター

研究用臍帯血データ管理センターは、東大医科研に設置、研究用臍帯血の関連情報のデータベース化・管理・情報提供などを担当する。

○幹細胞純化、技術研究施設

幹細胞純化、技術研究施設は、先端医療振興財団・東大医科研が運営する組織である。研究用臍帯血の幹細胞の分離純化と幹細胞の探索研究、研究支援を行う。

○各地域研究用幹細胞バンク

本プロジェクトに協力する5ヶ所の臍帯血バンクに併設、研究用臍帯血の分離濃縮・検査・凍結保存を行う。

東北大学研究用幹細胞バンク（宮城臍帯血バンク）

東京研究用幹細胞バンク（東京臍帯血バンク）

東海大学研究資源バンク（東海臍帯血バンク）

名古屋医療センター研究用幹細胞バンク（東海大学臍帯血バンク）

兵庫研究用幹細胞バンク（兵庫臍帯血バンク）

(3) ES細胞の分配

京都大学再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センターは、ナショナルバイオリソースプロジェクトの一環として、ヒトES細胞株の樹立と特性研究と並行して、ヒトES細胞の分配を行っている。分配されているのは、本プロジェクトで樹立されたヒトES細胞3株である。

なお、医療用の細胞バンクとしては、日本臍帯血バンクネットワーク及び日本骨髄バンクがある。

2 米国

(1) 細胞バンクの状況

「米国立幹細胞バンク」(National Stem Cell Bank)は、ウィスコンシン大学マディソン校に2005年9月にNIHにより設立された。幹細胞株を認可供給源から取得し、特別に管理された状態で培養・保存している。この業務により、幹細胞の培養条件が確定され、研究用幹細胞を一ヶ所で管理することによりコストダウンがはかられた。

2008.2末現在、13株の研究用ヒトES細胞の分譲が行われている。ES Cell International (Singapore)4株、Novocell, Inc. (San Diego, USA)3株、WiCell Research Institute (Madison, WI, USA)5株などである。

(2) 細胞バンクの承認に関わる状況

細胞バンクの機関承認には、AATB (American Association of Tissue Banks)が存在する。

3 欧州

(1) 代表的細胞バンク

欧州においては、細胞バンクは各国がレベルでの対応となっている。

一番力を入れているのが、英国といわれている。英国における細胞バンク状況を示す。ES細胞バンクに関しては、2002年に英国政府が設立を許可し、国立生物標準・管理研究所内に設置することが決定された。2004年にMRC (Medical Research Council)が中心となり世界初の幹細胞バンク、UK Stem Cell Bankが設立された。幹細胞バンクを運営するのは、ロンドン郊外にあるNational Institute for Biological Standards and Controlである。この機関は、血液製剤、ホルモンをはじめとするさまざまな医薬製品の安全性と安全基準について監督している。

目的は下記の3点であった。

- ・ヒトの体細胞・胎児・胚から、倫理的に問題のない形で幹細胞を作り保管すること
- ・保管した細胞の英国内外に供給することで幹細胞研究を促進
- ・EuのcGMP基準に適合したClinical Trial用の幹細胞バンクを設立

UK Stem Cell Bankの特徴は、ES細胞に特化することなく、幹細胞全体を対象として統合性を目指しているところにある。

2005年までの第一期で当初の目的以上に成果を挙げたことにより、第二期(2006-2010年)に突入し、新施設創設および運営費・研究開発費の確保がなされた。

第二期においては、下記に絞めるような多岐にわたる目標を持つ。

- ・提供する幹細胞の種類や量の増加
- ・国際的な役割の向上
- ・幹細胞の由来が明確であり高品質を担保するUK Stem Cell Bank証明書つき細胞の配布
- ・規制当局と企業の間を取り持つ役割
- ・人材育成
- ・幹細胞株やサービス提供による収入確保

4 アジア

(1) 中国

中国の臍帯血幹細胞バンクは、1998年から建設が開始された。2001年8月9日（衛医発（2001）227号）衛生部の許可により、北京、天津、山東、上海、浙江、四川、広東に7つの臍帯血幹細胞バンクが設立された。また、中国医学科学院血液学研究所が天津市臍帯血幹細胞バンクの設立に協力した。北京、天津、山東、広東等4箇所の規模が大きい。天津市臍帯血造血幹細胞バンクは、天津市重点産業化プロジェクト及び中国の「幹細胞プロジェクト製品産業化基地」に指定されており、サンプル数は10万点を超えた（2007年12月）。

○幹細胞バンクの例

- ・北京市臍帯血造血幹細胞バンク
- ・天津臍帯血造血幹細胞バンク
- ・上海市臍帯血造血幹細胞バンク
- ・北京大学幹細胞研究応用センターの幹細胞バンク
- ・中国科学院幹細胞バンク (Stem Cell Bank, Chinese Academy of Sciences)
- ・我国首家間充質幹細胞庫在天津濱海新区天大科技园内落成
- ・浙江湖州幹細胞バンク (協和華東幹細胞基因工程有限公司) 50万人分幹細胞保存可能
- ・中華骨髓バンク造血幹細胞バンク
- ・中国造血幹細胞バンク
- ・遼寧省臍帯血造血幹細胞バンク

(2) 韓国

韓国では、企業が私的臍帯血バンクと併設という形で公的臍帯血バンクを設置している。例えば、Histostem社は、臍帯血の幹細胞による難病治療と並行してプライベートな臍帯血バンクと公的バンクを運営している。国の公的幹細胞バンクの設立については、「生命倫理および安全に関する法律」の改正案の準備と並行して検討されている。

第3節 ES細胞研究に関わる規制

1 日本

幹細胞研究において、ヒトES細胞のヒト受精卵からの作製や使用を行う場合には、研究が実施される機関の倫理委員会で樹立計画や使用計画の審査・承認を受けた後、さらに文部科学省で審査・承認を得ることが必要である（「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針（文部科学省告示第155号）、2001年9月25日」）。2002年4月に京都大学のヒトES細胞研究計画がこの指針に基づいて初めて承認され、現在ではヒトES細胞研究計画は、樹立計画2件（2機関）、使用計画39件（21機関）が実施されている（2007年3月8日現在）。この指針は2007年5月23日に改正され、ヒトES細胞の分配機関の設置や計画の軽微な変更についての手続きの簡略化などが付加された。

ヒトクローン胚の研究では、研究目的の作成・利用が限定的に容認することとなったが（総合科学技術会議「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」、2004年7月）、「クローン技術規制法」に基づく「特定胚指針」を改正し、必要に応じて国のガイドラインを策定すること、ヒトクローン胚から樹立したES細胞の使用については、現行の「ES指針」を改正することとされ、2003年12月より特定胚及びヒトES細胞研究専門委員会が設立された。さらに2004年からヒトクローン胚研究利用作業部会が設置され、2007年5月に改正案が作成された。

ヒト受精胚については、まだ国としての規制はなく、日本産婦人科学会から指針が出され実施されている。

2 米国

研究用途でのヒト受精胚の作成や利用について、連邦政府の法的規制はない。国立衛生研究所（NIH）が再生医療、遺伝子治療などの研究に対する政府資金の提供を一元的に担っているが、行政指針によりヒト受精胚の研究用作成と利用には政府資金は交付されない。ただし、民間資金による研究に対する連邦政府の規制はない。

ES細胞研究への連邦政府予算については、2001年8月にブッシュ大統領が、2億5千万ドルの拠出を発表した。ただし、ES細胞の新たな樹立については、ヒト胚を故意に破壊する過程を経ることから倫理的に問題があるとして資金援助の対象とせず、既存のES細胞株の使用に基本的に限定して資金提供した。NIHは、2000年にヒト多能性幹細胞研究指針を設定しており、この声明を受けて、新規ES細胞株の樹立には資金援助を行わないこととした。また、NIHでは使用可能なES細胞株を保管・指定している。

この政府の方針に対し、生命倫理的観点や再生医療の振興の方向から議論が高まり、2005年には、ヒトES細胞研究に対する連邦政府の助成を拡大する法案「幹細胞研究促進法案S.471」が提出された。補助金の交付対象は、2001年8月以前に破壊された胚から樹立したES細胞を用いる研究のみに限られているが、法案ではES細胞が余剰胚を利用したものであればその樹立時期を問わず補助金対象となる条項を盛り込んでおり、下・上院で可決された。

この法案に対し、ブッシュ大統領は、2006年7月18日に大統領拒否権を発動した。また、同様の法案が2007年1月にも提出され上・下院で可決されたが、ブッシュ大統領は2度目の拒否権を発動した。オバマ新大統領は連邦政府による助成を拡大する方針と伝えられているが、2009.01末時点では変化がない。

ES細胞研究の進展により医療への重要性が認識されると共に、連邦政策見直し案が上・下院で可決されたことから、州単位でのES細胞研究の推進が行われている。カリフォルニア州では2002年9月に、ヒトES細胞樹立・使用およびヒトクローン胚研究を認める州法を制定した。これに続き、ニュージャージー州、コネチカット州、マサチューセッツ州がヒトES細胞の樹立・使用研究を一定の規制をもとに推進する州法を制定している。また研究資金は各州からも拠出されており、特にカリフォルニア州では州内の大学・研究機関の幹細胞・再生医療研究に30億ドルの資金を提供するという Proposition 71 (California Stem Cell Research and Cures Initiative) が2004.11に州民の承認を得たのに伴い、2005.02に California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) が設立された。CIRMはこれまで、253件、総額\$635 million以上の研究助成を行っている。助成の対象は大学・研究機関が中心だが、VistaGen Therapeutics、Gamma Medica-Ideas、Vala Sciences、Novocell、Invitrogen、Fluidigmといった民間企業も含まれており、幹細胞・再生医療研究におけるカリフォルニア州の競争力を高めようという戦略的な投資が行われている (<http://www.cirm.ca.gov/>、2009.02.02アクセス)。

このほか、ニュージャージー州、コネチカット州、イリノイ州、マサチューセッツ州、オハイオ州などで、助成金の支出が認められており、メリーランド州は2007年に\$15M、ニューヨーク州では2007年に\$100 millionが認められ、10年間で\$600 millionの予算が見込まれている (図表2-3-1)。

図表 2-3-1 米国各州の助成金例

州	許可規制	予算(\$)	決定年
カリフォルニア	2005年	3B/10年	2005年
コネチカット	あり	100 million/10年	2005年
マサチューセッツ	2005年	11 million	2006年
ニュージャージー	あり	14.5 million (270 million 貸与)	2004年 (2006年)
イリノイ	2007年	10 million	2006年
ニューヨーク	なし	600 million/10年 (100 million/2007年)	2007年
ウィスコンシン	なし	5 million	2006年
オハイオ	なし	19.5million	2003年
メリーランド	なし	15 million	2006年

米国における規制の状況とその推移を以下にまとめた。

図表 2-3-2 米国における規制の状況とその推移

時期	名称	発行者	概要
2004年4月	クローン人間禁止勧告	大統領生命倫理評議会	クローン人間の禁止法、体外受精や着床前診断などの再生医療への規制強化を求める
2004年10月	ヒトES細胞研究に関する声明	カリフォルニア州知事	ES細胞研究に10年間で30億ドルの州予算を支給する法案を支持する
2005年4月	ES細胞研究のガイドライン	National Academies	倫理上問題のない方法でES細胞研究活動を行うためのガイドライン、研究機関ごとの監督委員会設置、キメラ動物作製禁止、治療・研究目的のみのヒト・クローン胚用体細胞核移植
2005年10月	幹細胞バンクおよびES細胞研究拠点の設立	NIH	国立幹細胞バンク設立(WiCell研究所)、2箇所のヒト幹細胞応用研究拠点(ノースウェスタン大学、カリフォルニア大学)に、それぞれ4年間1610万ドル、960万ドルを拠出
2005年11月	幹細胞研究増進法案(H.R.810)	連邦政府	連邦補助金の交付対象が2001年8月以前に破壊された胚から樹立したES細胞を用いる研究のみに限られているのを、余剰胚から樹立したものであれば破壊時期を問わず補助金対象とする法案、2005年2月下院提出、2006年7月18日上院通過、同19日大統領拒否権発動、同7月19日下院にて大統領拒否権を覆す投票が行われたが否決
2006年	多能性幹細胞代替療法拡大法(S.2574)	連邦政府	胚を用いない技術によるヒト由来多能性幹細胞を作成する研究を支援する法案、2006年5月4日上院提出、7月18日下院否決
2007年4月	2007年幹細胞研究増進法案(H.R.3)	連邦政府	HR810と同様の法案、2007年1月、4月に上院、下院で可決、6月にブッシュ大統領の2度目の拒否権発動

3 欧州

(1) EU

EUでは加盟各国の議論を基に倫理的な条約が公表されており、具体的な対応は各国ごとに運営されている。

(2) 英国

英国では、幹細胞関連研究に特化した管轄組織、HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority) が設けられている。HFEAでは患者の核を動物の脱核卵子に移植するヒト-動物細胞質ハイブリッド胚/キメラ胚の研究を2007年9月5日に承認し、現在ライセンス委員会の評価が行われている。2006年11月に、Newcastle upon Tyne大学「体細胞核移植によるハイブリッド胚からのES細胞作成」とLondon大学「体細胞核移植による疾病特異的ヒトES細胞株の作成」が申請され、いずれも研究に使用できるヒト卵が少ないことから、動物卵の使用を計画している。

胚を用いる研究については、1984年Warnock委員会で研究目的での胚作成に関する議論などを経て、1990年にヒト受精・胚研究法が制定された。本法により、細胞核移植を用いた胚の着床は禁止されているが、研究への使用は目的による許可制と規定されている。当初の研究目的は、不妊治療の進展、先天性疾患の原因究明、流産の原因究明、避妊法の開発、胚移

植前の胚の染色体異常・遺伝子異常の検出方法の開発であった。本法により、HFEA が人の受精及び胚研究に関する研究の認可機関として設置された。

クローン胚研究については、2000年に英国保健省が難病治療研究を対象として、細胞核移植技術を使用した胚性幹細胞（ヒトクローン胚）の樹立が認められるべきとの見解を示し、2001年の議会の同法改正により、胚の発達に関する知識向上、難病に関する知識向上、それらの知識の難病治療への応用が付加された。難病の範囲についての規定はなく、研究計画ごとに HFEA において個別審査される。なお、2001年にヒト再生クローン法が制定され、生殖目的のクローンは禁止されている。ヒトクローン胚研究としては、2004年8月にニュー・カッスル不妊治療センター、2005年2月にロスリン研究所が認可された。また、世界に先駆けて2004年5月に幹細胞を保存する幹細胞バンクが設立された。

また、審議会的組織 UK Stem Cell Initiative において、研究財団、研究会議、審議会組織が設置されている。2005年以降3年間に ES 細胞研究に対して 4.5 百万ポンドの投資が行われ、ES 細胞研究戦略を策定している。

図表 2-3-3 に規制の設置経緯を示す。

図表 2-3-3 英国における規制の状況

施行時期	名称	担当部署	概要
1990年	ヒト受精及び胚研究法 (Human Fertilization and embryology Act (HFE 法))	議会	目的を限定した許可制で、クローン胚を含むヒト胚の研究目的の利用を認める。Human Fertilization and Embryology Authority を設立
2000年	Human Tissue and Biological Samples for Use in Research	Medical Research Council (MRC)	ヒト由来試料の研究における倫理・手続き等の課題を示した。MRC からの資金提供を受ける研究機関に適用される。
2000年7月	幹細胞研究・責任ある医学の進歩 (Stem Cell Research: Medical Progress with Responsibility)	英国保健省 Department of Health	幹細胞研究に関する目標と抑制を示す報告書
2001年1月	ヒト受精及び胚研究法(改正) Human Fertilization and embryology (Research purposes) Regulations 2001	議会	HFE 法にクローン胚研究の許容の原則を付加
2001年12月	ヒト再生クローン法 (Human reproductive cloning act 2001)	議会	女性の妊娠以外の手段によるヒト胚を禁止
2001年	HFEA Code of Practice	HFEA	HFEA の運用規則
2002年2月	Stem Cell Research 決議	胚性幹細胞の研究に関する特別委員会 (Committee on Stem Cell Research)	立法府の見解としての報告。厳しい統制下でヒト胚クローン作成を認める。
2004年5月	政府資金による世界初の ES 細胞バンクの開設		

(3) ドイツ

胚保護法を中心とした生命倫理に関する法規制がなされている。胚の破壊を行う研究は禁止されており、ES細胞の樹立は認められていない。クローン技術や生殖補助医療目的以外でのヒト胚の作成と利用は禁止されている。ES細胞の輸入は、連邦の担当官署により幹細胞研究中央倫理委員会の見解をもとに許可される。2002年1月1日以前に国外で樹立されたものに限られて、米NIHなどからの輸入が許可される。これらの規制を図表2-3-4にまとめた。

図表 2-3-4 ドイツにおける ES 細胞関連の規制

施行時期	名称	概要
1990年	胚保護法	生殖医療及びヒト胚の取扱い規定。クローン技術・ヒト胚作成・利用の禁止
1991年	胎児性細胞等研究への指針	胎児の細胞・組織を用いた試験研究や治療に関する
1998年	ヒトクローン作成に関する指針	ヒトクローン作成禁止
2002年	ES細胞研究法	クローン技術・ヒト胚作成・利用の禁止
	ヒト胚性幹細胞の輸入及び利用との関連における胚保護の確保のための法律	ヒト胚性幹細胞の輸入は連邦担当官署による許可制。

(4) フランス

生命倫理法 1994年に施行され、先端医療庁が設置された。また、2004年の改定でES細胞の使用規定などが導入された。ヒトクローン胚の作製は禁止されている（図表2-3-5）。

図表 2-3-5 フランスにおける研究の規制

施行時期	名称	概要
1994年	被験者保護法	医学研究全般での被験者の保護規定
	生命倫理法(人体尊重法)	人の権利、人体・胚の保護の規定。クローン技術・ヒト胚作成・利用の禁止
	生命倫理法(移植・生殖法)	人由来試料の提供と利用の原則、組織・細胞の移植等の取扱いの規定
	生命倫理法(記名データ法)	保護分野の研究を目的とする記名情報の処理についての規定

4 アジア

(1) 中国

中国は、英国のような幹細胞研究に対する国家としての法的規制はないが、生命倫理に関する主な国際的宣言やガイドラインを受け、ヒト胚性幹細胞研究に対する生命倫理ガイドラインを設けている（「ヒト胚性幹細胞研究についての倫理指導原則」、中国科学技術部衛生部、2003年12月）。ここでは、クローン人間に関する研究は禁止され、ヒト胚の入手方法などが限定されている。また、ヒト生殖細胞、受精卵などの売買は禁止されているが、使用は認められている。この分野の研究に対する許可制度や監視・検討基盤は整備されていない。現在、幹細胞研究における卵細胞や胚の使用についての規制や、国外の製薬企業や研究者の治験のアウトソーシングに関する規制の必要性に直面しているといわれている。

臍帯血造血幹細胞のバンクについては、衛生部が管理方法の規定をしている（「臍帯血造血幹細胞バンク設置管理規範（試行）通知（衛医発（2001）10号）」、2001年1月10日公布）。図表 2-3-6 に、生命科学に関連する規定や通知例をまとめた。

図表 2-3-6 中国における生命科学関連の規定、通知等

施行時期	発行者	規制名称	概要
1998年6月 (確認)	科学技術部 衛生部	人類遺伝資源管理暫定規定	ヒトゲノム等のヒト由来試料の国内利用および海外持ち出しに対する管理規定
1999年10月	科学技術部 衛生部	臍帯血造血幹細胞バンク設置 管理規範(試行)通知	臍帯血造血幹細胞バンクの管理、設立と審査、臍帯血造血幹細胞の採取と提供等について規定
2001年8月	衛生部	人類生殖補助技術管理規則	生殖補助医療技術の応用と管理を規定
1993年12月	国家科学技術委員会	遺伝子工学安全管理方法	安全性の評価、申告、審査、許可などについて規定
2003年10月	衛生部	人類生殖補助技術の倫理原則	患者、情報提供同意、子孫保護、社会公益、秘密保持、商業化防止等の原則
2003年10月	衛生部	人類精子バンクの倫理原則	提供を受ける人、情報提供同意、子孫保護、社会公益、秘密保持、商業化防止等の原則
2003年12月	衛生部	人類胚性幹細胞研究倫理指導 原則	ヒト胚の入手方法、提供者へのインフォームドコンセント、個人情報の保護、倫理委員会設置などの規定

(2) 韓国

ヒト組織に関連する規制として、「生命倫理および安全に関する法律」が基本とされている。2004年1月29日制定、2005年1月1日から施行された。同時に「国家生命倫理審議委員会」が新設された。大統領直属にあり、政策の方向付けや新たな生命科学研究・利用の範囲の検討を行う。

2005年策定時には胚などの作成について、以下の項目が盛り込まれている。

- ・インフォームドコンセントの必要性（自己決定権）
- ・クローン人間作成の禁止（ヒトクローン胚のヒト子宮着床、ヒト胚の動物子宮着床の禁止：違反者は10年以下の懲役
- ・クローン胚の作成の禁止：体細胞核移植によるクローン胚生成の禁止。例外は難病治療目的の研究
- ・人工授精胚：妊娠以外の目的での作成を禁止。特定の性選択妊娠目的禁止。死亡者・未婚未成年者対象禁止。精子・卵子の売買目的の提供禁止。保存期間5年間。保存期間が過ぎた廃棄予定の胚を余剰胚として、研究のみの目的に使用可能。余剰胚の使用は、発生学的に原始線条が現れるときまで。使用範囲は、不妊治療・避妊技術の開発、筋萎縮症、規定された10の希少病と7の難病治療研究。副作用などの説明と提供者の書面の同意が必要。

2008年5月に、「生命倫理および安全に関する法律」と、「生殖細胞等に関する法律案」が成立した。2005年の法律施行より、より厳しい方向へシフトしている。

まず2007年10月の大統領令（生命倫理安全法の施行令）の改正において、新しい研究申請体制が整えられた。そして2008年5月の生命倫理および安全に関する法律の改正において、研究を実施する機関の倫理審議委員会（IRB）を国が支援監督する条項が新設された。これによ

り、今後各 IRB の活動状況を保健福祉家族部（日本での厚生労働省にあたる）が調査・評価し、必要な措置（結果の公開、教育指導など）を行うこととなった。さらに、「生殖細胞等に関する法律案」により、異種間核移植の禁止や、ヒト胚作成範囲の規定、ES 細胞の登録・利用制度の策定等が、盛り込まれた。

図表 2-3-7 に生殖細胞取扱いの変化を示す。

図表 2-3-7 2008 年以後の韓国における生殖細胞取扱いの変化

卵子	体細胞の核	従来	改正
人	人	○	○
動物	人	○	×
人	動物	×	×

改定後には、個別の研究計画の審議やインフォームドコンセントの適切性、情報保護対策、安全対策などの生命科学研究・利用に関する審議は、「機関生命倫理審議委員会」にて行われる。我が国の「機関内倫理審査委員会」にほぼ該当する。

第3章 再生医療に関する評価基準の整備状況の調査

再生医療の実施のために必要な倫理的基準、並びに、安全性及び品質の確保のために必要な技術的基準に関する、国内外の整備状況について調査を行い、現状を俯瞰的に把握・分析し、課題を抽出する。

1節 学会標準

1 Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells

「国際幹細胞学会 (ISSCR : The International Society for Stem Cell Research)」は、2008年12月に Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells を発表した。幹細胞研究についての情報交換の促進を促す目的で、Harvard 大学の Len Zon 教授らが中心に組織する世界的な非営利団体である。ISSCR は、13 カ国の専門家集団による検討の結果である安全かつ効果的な幹細胞治療開発のための指針「Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells」を発表した。日本からは、東京大学医科学研究所の中内 啓光教授が参加している。

同指針は、研究者や医師に対し、幹細胞研究の臨床応用における留意点を提案している。科学的、臨床的、倫理的、社会的、また規制上の課題に対処しつつ幹細胞の臨床応用を加速化することが狙いという。「科学的な厳格性」と「倫理的行為」の原則を柱に、「専門家による評価と独立機関による監視」「インフォームドコンセントの徹底」「臨床試験結果の開示」などを提案している。この指針は、幹細胞治療の促進を目的にしている。

一見、促進にみえる患者の期待を利用して高額な医療費をとるような行為に対しては、患者側への注意を喚起している。また ISSCR は患者や医師向けに、幹細胞治療の評価用ハンドブックも提供している。

以下、重要部分についてのみ弊社の概訳を記載する。

(1) 序文

幹細胞の臨床トランスレーションについてのガイドラインは、幹細胞研究が、患者の治療において適切な臨床適用へ翻訳されるために取り扱われるべき科学的、臨床的、規制的、倫理的、社会的問題を取り上げている。ガイドラインは、国際社会における、すべてのトランスレーション幹細胞研究者、臨床科学者、規制官が従うべき、科学的、臨床的、倫理的実施のための一般的原則に基づいた推薦事項を提供する。

ガイドラインは、ヒト胚性幹細胞あるいは他の多能性幹細胞に由来する製品、胎生あるいは体性（成人）幹細胞の新規適用、確立された標準ケア以外で適用される造血幹細胞や他の肝細胞の関わる臨床トランスレーション研究に関係する。ガイドラインは、トランスレーション幹細胞研究の3つの主要な分野を扱う：(a)細胞加工と製造；(b)前臨床試験；(c)臨床試験ガイドラインはまた、トランスレーション幹細胞研究に関係し、そのような研究や臨床的に確立された幹細胞ベース治療へのアクセスに関係する社会的正当性の問題も扱う。

(2) 目次

1. 導入部	
2. 証明されていない商業的幹細胞介入の立場	
3. 指揮の責任	
4. 細胞加工と製造	5
5. 前臨床試験	7
6. 臨床試験	11
7. 幹細胞ベースの医療発明	17
8. 社会的正当性の考慮	19
9. 進行中のガイドラインレビュー	20

(3) 導入部

【1. 導入部】を概訳する

細胞ベースの治療は、白血病に対する造血系幹細胞移植や、火傷、角膜以上における上皮系幹細胞ベースの治療などある状況では、臨床における標準ケアとして確立されてきた一方、近年においては幹細胞研究の進歩により、幹細胞ベース治療の可能性のスコープは拡大してきている。

同時に、初期段階に幹細胞研究についてメディアが広くとりあげたため、不治の病や身体障害に苦しむ患者の多くにとって希望をもたらした。新規の幹細胞ベースの介入の試験の関係者は、実験的治療の臨床試験に対し、患者は非現実的な期待をもつかもしれないということを強く認識すべきである。

公衆もまた、医療のすべての分野において、初期段階の実験的介入から、許容される標準医療ケアに至る成熟過程には、長期間にわたる複雑なプロセスが通常関わり、それには、厳密な前臨床や臨床検査や多くの挫折や失敗があることを認識しておくべきである。

幹細胞ベースの介入を許容される標準医療行為にまで発展させる試みは、特に下記の理由で困難である。

- ・ 幹細胞やその直接的誘導体は、多くの場合全く新規の製品で、研究者は、製造プロセスと最終産物の安全性、純度、安定性、有効性を保証するアッセイの両方を援助することが要求される。
- ・ 幹細胞の自己複製と分化は、制御が難しく、長期にわたる実験の結果、不均一性という結果を避けられない。
- ・ 多くの疾患の動物モデルは、ヒトの疾患を正確に反映しないし、動物における毒性試験は時には、ヒトにおける毒性を予測できない。
- ・ ヒト細胞が動物に移植されるトランスレーション試験は、患者体内におけるヒト細胞に対

する免疫反応や他の反応を十分予測できない。

- ・幹細胞とその誘導体は、複数の標的に作用するかもしれない、利益になる影響と害になる影響の両方を及ぼすかもしれない。特に、異所組織と腫瘍形成のリスクはそうである。このように、安全性の前臨床的根拠は、最大の重要な点である。

- ・細胞移植は患者体内に何年も残留するかもしれない、あるいはそれらの作用は非可逆的であるかもしれない、従って、注意を要する患者のモニタリングと拡張されたフォローアップが必要となる。

- ・幹細胞は、異なる年齢、性、民族性のドナーから採取されるかもしれない、異なる分子的署名を表すかもしれない。供与手順の標準化と、採取された体性（成人）幹細胞に対する厳密な品質管理の確立は始まったばかりである。

そのような考慮点は、研究とインフォームドコンセントの完全性を確実にするために、臨床調査前の独立した専門家によるピアレビューの必要性を強調する。

（４）患者保護の考え方

【２．証明されていない商業的幹細胞介入の立場】を抜粋する。

ISSCR は、患者に対して直接に販売されている証明されていない幹細胞介入の問題を請求に扱う必要性を認める。世界中の多くのクリニックが、患者の希望を利用して、深刻な症状の患者に対し、新しい効果的な幹細胞治療を提供すると主張しており、典型的に多額の支払いを要求し、信頼性のある科学的根拠、透明性、監視、患者の保護のない状態で行っている。ISSCR は、証明されていない幹細胞ベースの「治療」を求める患者に対する物理的、心理的、経済的害や、科学的透明性の一般的欠如やこれらの活動に関わる専門家たちの責任を非常に心配している。

証明されていない幹細胞介入の商業の特に心配されるケースは、重傷患者が、標準的医療ケアの範疇外の幹細胞「治療」と主張されている治療を求めて国境を越えてくる場合である。海外で医療サービスを求める患者は特に弱い。なぜなら、局地的規制やクリニックの監視が不十分でないからである。場所によっては、医療過失のクレームシステムのないところもあり、外国人患者の治療を続けることに対する責任は軽いかもしれない。

ISSCR は、局地的あるいは海外での肝細胞ベース介入を考える場合、患者個人やその医師がインフォームドチョイス（情報を十分与えられて選択すること）できるよう助けるために、Appendix 1 に患者のためのガイドを適用する。

ISSCR は、幹細胞やその直接的誘導体を、臨床試験外で、一連の多数の患者に対し証明されていない使い方をする、特に患者に対しそのようなサービスの代償として金額を要求することを強く非難する。科学者や臨床医師は、そのような活動に、専門家の倫理として参加すべきではない。健康ケア施設や研究施設はそのような活動に参加すべきではない。そのような非合法的治療が提供されている国々の規制官は、患者をそのようなことに利用することを防ぐ責任があり、必要であれば、詐欺的クリニックを閉鎖し、関係した臨床医師には処罰を与える責任がある。

(5) 製造方法に関する注意事項

【4.2 製造に関わる推薦事項】の重要なところの概略を示す。

推薦事項 7: 現在のアッセイにおける限界を認め、科学者と規制官は、細胞治療の質と安全性を確実にし、試験を通しての比較を促進するために、細胞培養における許容最低限の変化に対する共通の参照基準を、共同して開発するべきである。

推薦事項 8: 規制と監督のレベルは、特定の細胞製品と使用目的によりおこるリスクの程度に比例するべきである（自家体同種異系の使用、最小限の操作を加えた細胞製品対高度に操作された細胞製品、相同機能対非相同機能）。

推薦事項 9: 国際的な共同作業と、幹細胞ベースの治療への世界的アクセス（臨床試験中と標準臨床ケアとして確立されたときの両方）を促進するために、供与、獲得、検査、コード、加工、幹細胞効力の持続、貯蔵、細胞の分配のための適切な品質管理システムの開発の必要がある。広範に操作されて臨床適用される幹細胞（自家あるいは同種異系）については、ISSCRは、患者を望まない細胞製品に起因するリスクから保護するために、GMP 手順に従うよう薦める。

推薦事項 10: 遺伝子修復や遺伝子修飾を取り入れた細胞治療は、遺伝子治療と細胞治療のために定められた規制ガイドラインに従わなくてはならない。

(6) ヒトへの投与に関わる注意事項

【6. 臨床試験】に関する重要点を訳する。

すべての臨床試験がそうであるように、幹細胞ベースの介入の臨床試験も、国際的に許容されている、倫理的実施とヒト対象者の保護を支配する原則に従わなくてはならない。カギとなる主要な要求事項は、規制上の監視、研究者やスポンサーから独立している同領域の専門家パネルによる査読（ピアレビュー）、正当な対象者選択、インフォームドコンセント、患者のモニタリングである。しかし、さらに多くの注意すべき重要な点がある。

推薦事項 20: 幹細胞ベースの臨床試験者は、

(a) 次の評価において、他の研究者やヒト対象者研究レビュー委員会を補助する科学的専門技術を分かち合い協力するべきである。

- i. 臨床試験に使用される細胞の生物学的特徴解析；
- ii. それらの細胞が適切な製造基準で開発されたかどうか；
- iii. それらの細胞の安全性と効力評価のための、動物且つ／あるいは他のモデルにおいてそれらの細胞を使用した前臨床データ
- iv. 可能であれば、短期間、中期間、長期的影響をみるための持続的観察における安全性の問題を扱う早期臨床データ

(b) 細胞増殖、腫瘍形成、採取動物の材料への暴露、ウィルスベクターに伴うリスク、未知

のリスクなどを含む、幹細胞ベースの介入のリスクを扱うべきである。

(c) 患者は、理にかなった代替治療の選択があるかもしれないので、幹細胞臨床試験に参加することで得られる可能性のある利益を、できるだけ明確に伝えるべきである；インフォームドコンセントのプロセスは、細胞ベースの介入が新規で実験的側面があることを強調しなくてはならない。治療効力の可能性について患者が誤解することを最小限に抑えることが重要である；

(d) 研究者、スポンサー、臨床試験が実施される施設間の財務関連の、そして非財務関連の利害関係を開示するべきである；

(e) 長期の健康への影響のため、対象者をモニターし、彼らの健康データの機密性の保護をするべきである。

(f) 有害反応報告用に、明確、時宜にかなった、効果的なプランを提供するべきである。

(g) 発生するかもしれない癌の治療も含め、毒性治療を提供する臨床プランを提供するべきである。このプランは、研究関連の傷害に対する補償を含むかもしれない；

(h) 臨床試験参加によりおこりうる合併症をカバーするための、保険あるいは他の適切な財務的あるいは医療的体制が患者にとって利用可能であることを確実にするべきである。

(7) リスクー利益分析

【6.2.2 リスクー利益分析】

セクション 5、前臨床試験において論議されたように、ヒトにおける臨床試験に進むことを正当化するために、安全性と利益についての、説得力のある前臨床の証拠があるべきである。

推薦事項 24：リスクは、同定し、減少させるべきであり、対象者に対する可能性のある利益は現実的に描写されるべきであるが、過剰に協調するべきではない。対象者の選択は、試験のリスクと利益に影響し、対象者は、リスクを減少させ、結果分析能力を最大にし、個人と社会の利益を拡大するために、選択するべきである。

【6.2.3 既存の治療との比較】

遺伝子疾患と獲得疾患は、身体障害、罹患率、利用可能な治療オプションの程度が広範に異なる。これらの事実は、新規の幹細胞ベースアプローチの臨床への適用を進める決断に重要なインパクトをもつ。

推薦事項 25：一般的原則として、幹細胞ベースアプローチは、既存の治療に対し、臨床的競争性を有するか、優位性を有することを目指さなくてはならない。もし、効果的な治療が既に存在する場合、幹細胞ベースアプローチに伴うリスクは、低くなくてはならず、幹細胞ベースのアプローチは、可能性のある利点を提供しなくてはならない。(たとえば、より優れた機能結果；単一手順（細胞投与）対副作用を伴う生涯にわたる医薬品治療；長期にわたる費用の削減)。もし効果的な治療がない場合、疾患の重症度、特に治療対象の疾患が、深刻な身体障害をおこしたり、生命を危険にさらすものである場合、患者における細胞ベースの実験的介入のリスクを正当化するかもしれない。幹細胞ベースアプローチに伴う可能な有害反応す

すべてのリスクを最小限に抑えるための最大の努力を払うべきである。

(8) 少数の重症患者への特別な対応

【7. 幹細胞ベースの医療発明】から、重要部分を訳する。

歴史的には、多くの医療発明は、正式な臨床試験プロセス無しで臨床実施に導入されてきた。臨床的に重要で長期持続性の改善をもたらした発明もあるが、無効力あるいは有害な結果を導く発明もあった。セクション2で述べられた証明されない幹細胞介入の商業的調達とは対照的に、ISSCRは、臨床医師が、ごく少数の深刻な疾患を病む患者において、医療発明的幹細胞ベースの介入を試みることは、正当性をもちうると認める。

幹細胞とその直接的誘導体を使用する医療発明の場合、かなりの警戒が必要となり、ユニークな配慮を払うことにより正当化される。幹細胞ベースの介入の標的となりうる疾患は、最も難治性の疾患である—そして、幹細胞研究への関心により、患者団体に幹細胞治療の将来性について希望をもたらした。幹細胞とその直接的誘導体は、科学の分野では比較的新しいものであるため、それらが患者の体内に投与されたときの行動は、オフレベルの医薬や修飾された外科技術よりも予測しがたい。幹細胞とその直接的誘導体を使った医療発明の試みの中には、利益よりも害をもたらすことにより、「害してはならない」という患者に対する倫理的義務を犯すものもある。

発明医療と臨床研究の目指すところは異なる。手順が医療的発明であるという単純事実で、臨床研究の資格が与えられるわけではない。臨床研究は、新しい細胞や薬剤治療について一般化できる知識を生み出すことを目指す。特に、患者個人の利益は、臨床研究の注目するところではないし、臨床試験を監督するヒト対象研究委員会の注目するところでもない。対照的に、医療発明は、知識の一般化を目指すのではなく、代替医療の選択のない患者個人のために成功する合理的チャンスを有する新しい形の臨床ケアを提供することが第一に目指すところである。臨床試験と異なり、発明的ケアの主要目標は、患者個人の状態を改善することである。

推薦事項 34: 臨床医師—科学者は、下記の場合は、証明されていない幹細胞ベースの介入を、正式の臨床試験の背景外でごく少数の患者に提供してよい。

(a) 下記のものを含む手順用の文書化されたプランがある。

- i. 効力と安全性の概念証明の前臨床的証拠を含め、なぜその手順が合理的成功のチャンスをもつかを説明する科学的根拠と正当性；
- ii. なぜ提案される幹細胞ベースの介入が、既存の治療と比較して、試みられるべきなのかについての説明；
- iii. セクション4で論議されたような、移植される細胞のタイプとその特徴の完全な特徴解析、細胞プロセス、製造；
- iv. アジュバント、薬剤、外科手順を含めた、細胞がどのように移植されるかについての記述
- v. 細胞治療の効果と有害反応を評価するための臨床フォローアップとデータ収集プラン

(b) 提案されている手順に対し何の利害関係ももたない適切な専門家によるピアレビュープロセスを通して、文書化されたプランが承認されている；

(c) 臨床と管理のリーダーシップが、医療発明の試験の決定を支持しており、施設が、その発明手順に対し責任を有する。

(d) すべての従業員が適切な資格を有しており、手順が実施される施設は、適切な装備とピアレビュープロセスと臨床品質コントロールモニタリングを有する；

(e) その介入が証明されたものではないことを認識しており、手順のリスクと利益を理解している患者により、自発的インフォームドコンセントが提供される；

(f) 時宜にかなった適切な医療ケアや、必要であれば心理的サポートサービスも含め、有害反応の際のアクションプランがある；

(g) 手順からおこる合併症をカバーするための、保険適用や他の適切な経済的医療的資源が利用可能である；

(h) 臨床医師—科学者は、一般化可能な知識に寄与するため、個人の患者についての経験をを使うというコミットメントがある。これは、下記のものを含む：

- i. システマティックで目的のある方法での結果の確認；
- ii. 重要なレビューを可能にするため、ネガティブな結果や有害反応を含め、結果を、科学的コミュニティに連絡するプラン（たとえば、専門家の学会に対してアブストラクトとして、あるいはピアレビューされる雑誌の出版物として）；
- iii. 2～3人の患者での経験後、時宜にかなった方法での正式臨床試験への移行

2節 再生医療に関わる品質基準

再生医療に関わる品質基準は

- ①GMP
- ②ISO
- ③AATB 等 バンクに関わる規制

があげられる。

1 GMP

GMP の三要件は人為的な過誤の防止／医薬品に対する汚染および品質低下の防止／高度な品質を保証するシステムの構築である。GMP の目的は、製造段階における医薬品の品質の確保であり、設備面（ハード）と管理面（ソフト）の両面が円滑に実施されることにより始めて目的が達せらる。

（京都大学医学部付属病院 前川平 トランスレーショナル懇話会発表資料より）

（1）米国の GMP 基準

21CFR 210/211／CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING PACKING, OR HOLDING OF DRUGS: GENERAL. AND FOR FINISHED PHARMACEUTICALS

【背景】

FDA Act 501 で、医薬品は製造、処理、梱包、保管等に関して CGMP に則って行われなければならないことが明記されている。CGMP の詳細を定めるために、1978 年に 21CFR210、211 が制定され、CGMP の細則が決められるにいたった。その後、原薬 (API, Active Pharmaceutical Ingredient) の製造に関する CGMP 指針、細胞治療に関する指針 (Good Tissue Practice) など、特定物質に関する GMP 指針が制定されるようになってきた。この一環として、P1 臨床試験用の製剤に対する CGMP ガイドラインが 2008 年に発行されたが、その背景には、21CFR 211 が商業生産されている製剤の生産をも規制するものであり、P1 治験用製剤のように、生産規模、到達している生産技術のレベル、などまったく違った状況の製剤には異なった規制が必要になった、ということがあげられる。

Phase 1 GMP の製造に関するガイドラインは 1991 年からドラフトの形で発行されており、2008 年に正式のガイダンスとして発行された。

【概要】

医薬品の製造、処置、包装などの各ステップで使われる方法、施設、管理方法についての現行の望ましい製造履行方法を指針するものである。対象となる物質はヒトに使用する生物学的製剤を含むヒト治療薬であるが、OTC 薬は、この規制の対象から除外される。生物学的製剤の中にヒト細胞が含まれるか否かについての記載はない。本規制は、治療薬の製造者・製造施設が順守すべき事項を示しているが、項目としては、機構と従事者、建物と施設、設備、原材料と製剤（ヒトに投与される最終剤型）の管理・容器・栓、製造と製造工程の管理、梱包とラベル添付、保管と配送、試験検査管理、記録及び報告、返却物品管理の治療薬の製造から配送までのすべての段階での作業指針を示している。

本規制は、関連する規制が別にあるときは、その規制と補完的に用いられ、取って変える

ような規制ではないことが明記されている。
Phase 1 GMP については、第 2 章に特記した。

(2) EU の GMP および GMP に順ずる各種基準

1) GMP 基準

Directive 2003/94/EC : The principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Official Journal L 262, 14/10/2003 p. 22 - 26).

【概要】

Directive 2003/94/EC は、GMP に関する基本的な概念を定めるもので、その運用を定める詳細な規定については EudraLex Vol. 4 に収録されている。EndraLex の全体構成を図表 3-2-1 に示す。

Vol4 : Guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

Vol4 GMP ガイドラインは、次のように構成されている。

*Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

*Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

*Annexes

Part 1 では、全般的な医薬品に関する GMP について、Part 2 では、出発物質として活性物質が使われるときの GMP について、Annex では、Part 1, 2 でカバーされない範疇の化合物群についての GMP 指針が記載されている。

図表 3-2-1 Directive 2003/94/EC EndraLex

<u>Vol 1</u>	Pharmaceutical Legislation: Medicinal Products for Human Use
<u>Vol 2</u>	Pharmaceutical Legislation: Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use
<u>Vol 3</u>	Scientific guidelines for medicinal products for human use
<u>Vol 4</u>	Good Manufacturing practice Guidelines
<u>Vol 5</u>	Pharmaceutical legislation: Medicinal Products for veterinary use
<u>Vol 6</u>	Notice to Applicants and Regulatory Guidelines for Medicinal products for Veterinary use
<u>Vol 7</u>	Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
<u>Vol 8</u>	Maximum residue limits guidelines (MRL)
<u>Vol 9</u>	Pharmacovigilance guidelines
<u>Vol 10</u>	Clinical Trials guidelines

Vol 4 の中で特に本調査において重要なところは下記である。

Chapter 18: Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation

Chapter 19: APIs for Use in Clinical Trials

2) Guideline

GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS CHMP

Doc. Ref. EMEA/CHMP/410869/2006

London, 21 May 2008

ヒト細胞ベースの薬用製品についてのガイドライン

【概要】

当ガイドラインは、the Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/BWP/41450/98) に置き換わるものである。既存の法令や、コンビネーション製品を含め、ヒト細胞ベースの製品の不均一性を考慮に入れている。リスク分析のアプローチは、開発や評価プランを正当化するために申請者により使用され、リスクマネジメントプラン準備の基盤となりうる。

品質と製造のセクションでは、開始時点のすべての材料の条件と検査、製造プロセスの設計と確証(バリデーション)、ヒト細胞ベースの医療製品の特徴、品質保証面、開発プログラム、追跡可能性と監視、比較性の問題についてガイダンスを提供する。

当ガイドラインは、従来の非臨床薬学毒性試験は、細胞ベースの薬用製品には適切でないことを認める。したがって、当ガイドラインは、原理証明 (proof-of-principle) の実証のため、そしてヒトの応答が予測される薬学的そして毒性学的影響を定義するために、必要な非臨床試験は何かを取り扱っている。

ヒト細胞ベースの薬用製品の臨床開発には特殊な問題が生じるかもしれないが、従って、薬力学/薬物動態学的試験、投与量検定、臨床有効性と安全性試験についてガイドラインを提供している。当ガイダンスは、これらの製品の医薬品安全性監視面とリスクマネジメントプランに対し払われるべき特別な配慮について述べている。

2 ISO 関連クリーン度に関する基準

(1) 製造施設要件に関わる ISO 基準

ISO 基準のうち、施設要件、特にクリーン度に関わる設備基準を示す。

ISO-14644-1 Classification by Airborne Particles

ISO-14644-2 Monitoring for Compliance

ISO-14644-3 Measurement & Testing

ISO-14644-4 Design, Construction and Start-up

ISO-14644-5 Cleanroom Operations

ISO-14644-6 Terms, Definitions & Units

ISO-14644-7 Separative Enclosures

ISO-14644-8 Molecular Contamination

細胞は培養後に滅菌することができない。そのために、汚染を防ぐような環境で培養することが必要であり、その指標の1つに ISO14644 のクリーン度がある。図表 3-2-1 には、空気のクリーン度に関する ISO 指針を示す。欧米の臨床研究レベルでの規制は、図表 3-2-1 の Class7 欧州は Class5 と欧州のほうが高いクリーン度を求められている。

図表 3-2-2 ISO air cleanliness classifications – Class limits (particles/m³)

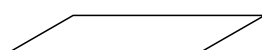
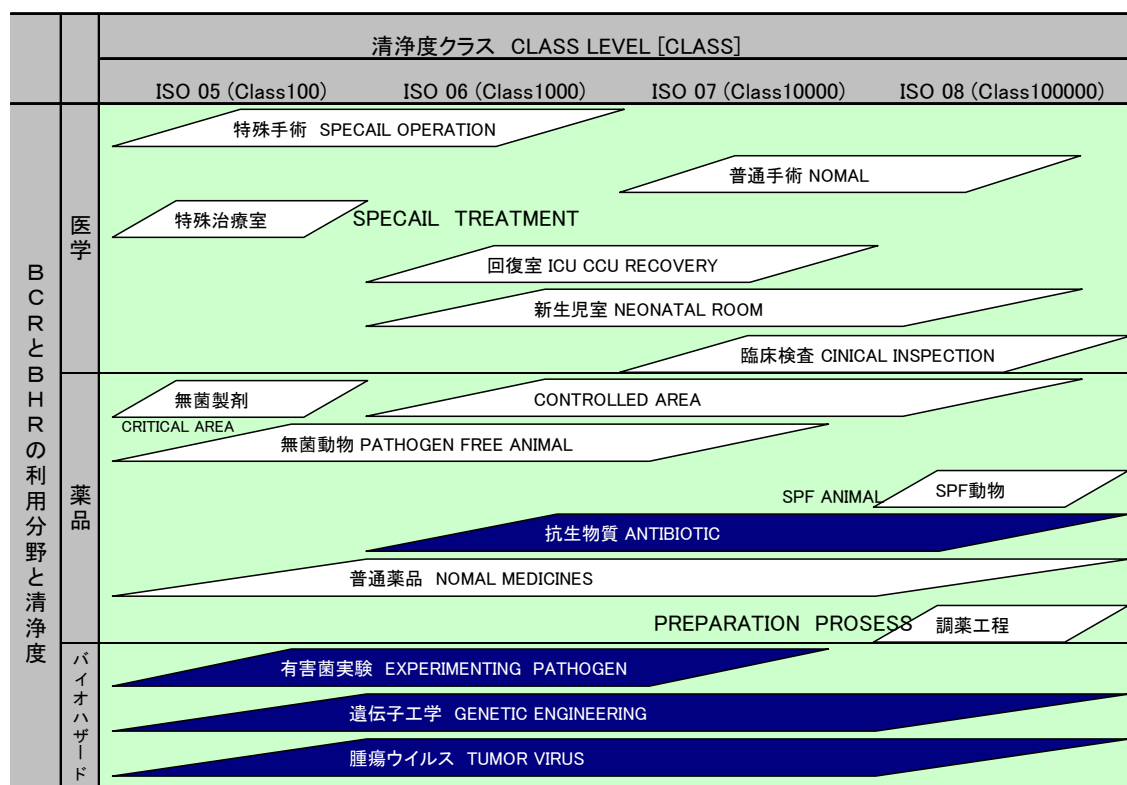
Classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³) for particles ≥ particle sizes shown					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10000	2370	1020	352	83	
ISO Class 5	100000	23700	10200	3520	832	29
ISO Class 6	1000000	237000	102000	35200	8320	293
ISO Class 7				352000	83200	2930
ISO Class 8				3520000	832000	29300
ISO Class 9				35200000	8320000	293000

Note: Uncertainties related to the measurement process require that data with no more than three (3) significant figures be used in determining the classification level.

図表 3-2-3 Cross-reference to AS 1386 and other standards

Standard	Classification					
ISO 14644-1	3	4	5	6	7	8
EU CGMP	-	-	A/B	-	C	D

図表 3-2-4 クリーンエアシステム分野と清浄度



陽圧式清浄環境



陰圧式清浄環境

(2) 再生医療製品に関する ISO 基準

1) Biologicalevalutaion of medical Device

ISO10993 Biologicalevalutaion of medical Device は、TC194 の検討によって関連された規格である。主に、医療機器や医療材料に対する生物学的な安全性を評価するための試験法において定められている。(図表 3-2-4 参照)

図表 3-2-5 ISO10993 Biologicalevalutaion of medical Device

ISO 10993-1:2003	Evaluation and testing
ISO 10993-2:1992	Animal welfare requirements
ISO 10993-3:2003	Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
ISO 10993-4:2002	Selection of tests for interactions with blood
ISO 10993-5:1999	Tests for in vitro cytotoxicity
ISO 10993-6:1994	Tests for local effects after implantation
ISO 10993-7:1995	Ethylene oxide sterilization residuals
ISO 10993-9:1999	Framework for identification and quantification of potential degradation
ISO 10993-10:2002	Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
ISO 10993-11:1993	Tests for systemic toxicity
ISO 10993-12:2002	Sample preparation and reference materials (available in English only)
ISO 10993-13:1998	Identification and quantification of degradation products from polymeric
ISO 10993-14:2001	Identification and quantification of degradation products from ceramics
ISO 10993-15:2000	Identification and quantification of degradation products from metals
ISO 10993-16:1997	Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
ISO 10993-17:2002	Establishment of allowable limits for leachable substances
ISO 10993-18	Chemical characterization of materials

2) 医療機器等の生物学的評価

TC194 にて設定された医療機器等の生物学的評価に関する項目を図表 3-2-5 に示す。

図表 3-2-6 TC194 (医療機器等の生物学的評価)

Committee	Title
TC 194/WG 1	Systematic approach to biological evaluation and terminology
TC 194/WG 2	Degradation aspects related to biological testing
TC 194/WG 3	Animal protection aspects
TC 194/WG 4	Clinical investigations of medical devices in humans
TC 194/WG 5	Cytotoxicity
TC 194/WG 6	Mutagenicity, cancerogenicity and reproductive toxicity
TC 194/WG 7	Systemic toxicity
TC 194/WG 8	Irritation, sensitization

Committee	Title
TC 194/WG 9	Effects on blood
TC 194/WG 10	Implantation
TC 194/WG 11	Allowable limits for leachable substances
TC 194/WG 12	Sample preparation and reference materials
TC 194/WG 13	Toxicokinetic study
TC 194/WG 14	Material characterization
TC 194/WG 15	Strategic approach to biological assessment

3) 外科用インプラント

TC150 で検討された外科インプラントに関する項目を図表 3-2-6 に示す。

図表 3-2-7 TC150 (外科用インプラント)

Committee	Title
TC 150/WG 7	Fundamental standards
TC 150/WG 8	Breast implants
TC 150/WG 10	Data on implanted and retrieved devices
TC 150/WG 11	Tissue engineered implants
TC 150/SC 1	Materials
TC 150/SC 2	Cardiovascular implants and extracorporeal systems
TC 150/SC 3	Neurosurgical implants
TC 150/SC 4	Bone and joint replacements
TC 150/SC 5	Osteosynthesis and spinal devices
TC 150/SC 6	Active implants

3 細胞バンクに関わる基準

The American Association of Tissue Banks (AATB)は1976年に設立された、非課税の教育及び科学的組織である。国の要求に合う充分に一様で高品質の移植用組織の供給を促進する事が使命である。このミッションを達成するため、ティッシュバンクの運営がテクニカルや倫理的行為で許容される基準に合っている事を確かにする為、Standardsを刊行している。

AATBはthe U.S. Food and Drug Administration (FDA) や the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)と密接に連絡をとって、情報の交換をおこなっている。その結果FDAはガイダンスや多くのAATBプログラムの非公式のモニターリングを行っている。

認定 (Accreditation)

ティッシュバンクの活動がThe AATB Standards for Tissue Bankingに合致するプロフェッショナルな方法で実施されている事の確証のため、1986年に協会はティッシュバンクの査定と認定のプログラムをはじめた。the Standardsに則り、ティッシュバンクは施設と操作の現場査察を、協会に任命された査察人により行っている。査察人は協会のStandardsの全ての面(記録の保持、品質の確保、ドナーの選定基準、患者の経緯と安全)でティッシュバンクが順守しているかをチェックする。ティッシュバンクがStandardsを順守していると協会は認定を与える。

証明書 (Certification)

AATB はティッシュバンクの従業員の証明書プログラムを提案している。Tissue Bank Specialist Examination はティッシュバンクの仕事の全ての領域に関する知識（ドナーの決定評価、ティッシュの回復見込み、ドナーの回復、ティッシュの処理、コンタミの除去テクニック、品質の確保と試験、ラベリング、記録の保持、同種異系移植片の臨床適応）に対する受験者の試験をおこなう。受験するには、経験、教育の面での現在の基準に合致していなければならない。試験は、外部の専門試験機関により行われ、記録、実証される。試験に受かった者は、Tissue Bank Specialists (CTBS)と認定される。

<http://www.usp.org/pdf/EN/workshops/Brubaker.pdf>

AATB Standards は 12 のセクション等から成る。


- 12 Sections, 4 Appendices, and 4 Guidance Documents
- Section A - General Information
- Section B - General Organizational Requirements of a Tissue Bank
- Section C - Records Management
- Section D - Acquisition of Tissue, Consent, Donor Screening, and Tissue Recovery and Collection
- Section E - Processing, Preservation, Quarantine, and Storage
- Section F - Release and Transfer of Tissue
- Section G - Labeling
- Section H - Distribution and Dispensing
- Section J - General Operations (SOPM)
- Section K - Quality Assurance
- Section L - Tissue Dispensing Services
- Section M - Tissue Distribution Intermediaries

(AATB Standards は協会から有料で入手可能。但し分厚いもの。おそらく査察時のチェック事項に沿った内容)

図表 3-2-7 に、AATB Standards の公開されているチェックシートの 1 ページを参考にを示す。全部で 50 ページ程度のチェックリストが存在する。

図表 3-2-8 The American Association of Tissue Banks に関わるチェックシート

American Association of Tissue Banks
Self-assessment Tool / Audit Report (STAR)
 Based on AATB *Standards for Tissue Banking*, 12th Edition (2008)
 (Shaded items represent changes since 2007 STAR)



September 2008

★ September 12, 2008

Do contracts for laboratory services include the following:

- Name and address of the contracted facility. Yes No N/A
- Documentation of the expiration dates of the contract period. Yes No N/A
- Proof of laboratory licensure and accreditation. Yes No N/A

Does the facility ensure that the laboratory performing donor infectious disease testing:

- Is registered with FDA as a tissue establishment and lists "testing" as a function. Yes No N/A
- Uses FDA-licensed/approved or cleared screening tests. Yes No N/A
- Follows manufacturer's instructions. Yes No N/A
- Maintains infectious disease test run records for at least ten years. Yes No N/A

Does the facility ensure and maintain documentation that the laboratory performing microbiology testing relating to determining donor suitability:

- Is registered with FDA as a tissue establishment and lists "processing" as a function. Yes No N/A
- Follows applicable manufacturer's instructions for those tests. Yes No N/A
- Retains tissue microbiological identification records for 10 years. Yes No N/A

Are audits/inspections conducted of laboratories that provide serology testing and recovery culture results? Yes No N/A

Are audits/inspections conducted of organizations that provide equipment and instrument sterilization? Yes No N/A

How often are audits/inspections performed of laboratories that provide serology testing, recovery culture testing, and equipment/instrument sterilization?

Who is responsible for carrying out the audits/inspections of outside partners/contractors?
 (Name and Position of Person) _____

☑ Randomly select a contract to review for inclusion of the above information.
 Contract reviewed _____

B2.000 FUNCTIONAL COMPONENTS OF A TISSUE BANK

B2.100 Tissue Bank Director

B2.110 Qualifications

B2.120 Tissue Bank Director Responsibilities

B2.121 General

B2.122 Personnel

Is there a current organizational chart delineating the functions of each staff member within the organization? Yes No N/A

Review the organizational chart.

Are the job descriptions documented and current? Yes No N/A

★ 3 of 72 09/12/2008

第3節 受託機関

1 調査目的

現在点では、GMP 基準にのっとっている等の記載しか公開されていない。

海外には存在する支援機関の1つである受託機関の概要を示す(図表 3-3-1)。これらの受託機関は、ただの細胞培養を受託するだけではなく、規制当局と深いネットワークを持ち、コンサルティング的な役割をしている様子である。これらの受託機関が技術レベルを示すものとして表示しているのは、cGMP 対応、ISO、AATT の承認、臨床試験用治験細胞製剤等の製造実績、査察で合格した実績等があげられている。

図表 3-3-1 細胞製造受託機関

業種	企業名	所在等	概要	国
支援	Angel Biotechnology	Cramlington, Northumberland, UK http://www.angelbio.com/	バイオ医薬関連受託製造企業、細胞医療臨床試験向けの細胞/幹細胞の受託製造	欧州
支援	Cognate BioServices, Inc.	Baltimore, MD, USA http://www.cognatetherapeutics.com/	human bone marrow stromal cells (BMSCs)等、各種成人幹細胞の製造等の細胞医療支援サービス提供	米国
支援	Lonza Group	Basel, Switzerland http://www.lonza.com/group/en.html	医薬開発向けの各種受託サービス、治療用細胞の受託製造なども含む	欧州
支援	Progenitor Cell Therapy, LLC	Hackensack, NJ, USA http://www.progenitorcelltherapy.com/	1997年設立、cGMP適合の細胞治療用の細胞(幹細胞、組織)製造とコンサルティング	米国
支援	RTI Biologics, Inc	Alachua, FL, USA http://www.rtx.com/	1998年にUniversity of Florida Tissue Bank, Inc.の同種移植プロセッシング事業を移管して設立、BioCleanse® Tissue Sterilization Process(登録商標)により無菌化した異種/同種移植物の提供	米国

2 受託機関例

日本においては、受託機関に関するビジネスの存在は確認できなかった。海外の支援産業において、どのような点を会社のアピールポイントにしているか調査を実施した。特に関係している説明を抜き出し、その中でさらに、施設要件に関係しているところ、規制当局とのつながりを説明しているところを青字でマーキングした。

(1) Angel Biotechnology (AIM: ABH)

Angel Biotechnology (AIM: ABH) is a world class, contract biomanufacturing company offering process development services and pre-GMP and cGMP manufacturing to support biotechnology and pharmaceutical companies worldwide.

Angel Biotechnology was established in December 2000 by Stuart Duncan, who had identified an opportunity to launch a comprehensive process development and cGMP biomanufacturing company differentiated by the provision of value added customer

services.

In November 2005, Angel became a publicly traded company following its floatation on the Alternative Investments Market (AIM). This has given Angel the financial stability and flexibility to ensure growth for the future.

With expertise in the manufacture and development of recombinant proteins, cellular therapies and stem cells, antibodies, and viruses, Angel is able to provide development and manufacturing support for production of biologics working from laboratory scale to development of a robust manufacturing process. These services range from strain development, through near GMP manufacture of the small quantities needed for pre-clinical studies to the high quality, cGMP production needed for clinical trials and beyond. This is supported by an understanding of the international regulatory requirements for drug development which can be used to guide a client in the formulation of its manufacturing strategy.

Angel is managed by a team that has more than 100 years' combined experience in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacture, gained in companies such as Glaxo and Serologicals Inc.

Angel operates out of a site at Pentlands Science Park, near Edinburgh.

Cellular Therapies and Stem Cells

Cellular Therapies and Stem cells are an exciting and innovative technology. This raises many issues, including manufacturing and regulatory requirements, when compared with the manufacture and development of traditional biopharmaceuticals such as recombinant proteins and vaccines.

Angel Biotechnology's licensed facility in Edinburgh, specialising in the manufacture of cell based therapies and mammalian fermentation, is rapidly becoming a centre of excellence for stem cell manufacturing.

[The facility](#), located at Pentlands Science Park, Edinburgh, [was licensed by the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency \(MHRA\) in July 2005 under the European Clinical Trials Directive \(2001/20/EU\)](#). This licence specifically states that Angel [can manufacture cellular therapies and stem cells for use in clinical trials](#). All clinical trials within Europe are subject to the requirements of this directive and Angel's Manufacturing Licence for Investigational Medicinal Products (IMPs) authorizes Angel to manufacture biopharmaceuticals to be used in clinical trials.

The facility boasts 3 independent manufacturing suites allowing simultaneous multi-use for handling Category II class organisms. A single HVAC system provides HEPA filtered air into each of the rooms.

Fermentation capabilities include a 30L, BioFlow 5000 fermenter and a Microlift, 30L Cell Culture Bioreactor System. The BioFlow 5000, with a working capacity of 25L, can be employed for batch or fed batch culture.

The mammalian cell culture team at Angel has extensive experience in cell line selection, cloning, cell banking and cell fermentation process development with primary human stem cells and autologous cell therapies to guarantee the success of your project.

Our development, production and quality departments work closely with our customers to ensure a smooth technical transfer of process from customer to development and on to scale up for cGMP manufacturing. Fermentation and culture processes are developed in our non-GMP cell culture suites, housing Wave bioreactors or up to 10L fermenters. Only once a process has been shown to be fully reproducible it is transferred from development to larger scale cGMP manufacture. This helps maintain flexibility during the development process and cuts down on costs by reducing time spent in a cGMP facility.

Our areas of expertise include:

- Stem cell Isolation and derivation from autologous and allogeneic sources

- Preparation of cell lines in a validated facility

- Development of *ex vivo* stem cell expansion processes including differentiation and production to ensure that large numbers of homogenous cells are produced under reproducible conditions

- Process scale up

- Production of Master Cell Banks (MCB) and Working Cell Banks (WCB)
cGMP-compliant manufacture facilities

- Sourcing of a reliable contractor for Biosafety Testing

Using our expertise we have worked on a wide range of projects producing cells for implant in clinical studies and for regenerative therapies.

Facilities

Angel's biomanufacturing facilities are located on the Pentlands Science Park, near Edinburgh in Scotland. This facility is just a short drive from Edinburgh International Airport. The facilities at Pentlands Science Park include fermenters for cGMP production of materials using mammalian cells and for production of material using bacteria, fungi or yeast under cGMP conditions.

By combining specialist molecular biology skills to develop efficient and robust strains and cell lines, with a combination of different fermenter types and sizes, Angel are able to efficiently manufacture a wide range of biopharmaceuticals in quantities ranging from pilot scale through to the quantities required to support Phase III studies.

(2) Cognate BioServices

Cognate BioServices was formed in 2002 to provide a broad range of preclinical, development and clinical phase services to biotechnology companies.

The combination of highly experienced staff and **GMP facilities** makes **Cognate BioServices** one of the most experienced **contract manufacturers of cell-based products** in the U.S. today. Cognate is a fully-integrated contract BioServices organization providing the highest level of scientific and management expertise to clients who are focused on the commercialization of cell-based products. Our **comprehensive service package** supports companies in the specific areas of Preclinical Research, Assay Development, Regulatory Services, Process Development, and **cGMP Cell-Based Manufacturing**. Cognate has outstanding expertise to provide guidance or take projects from start to finish. Cognate provides **cGMP compliant manufacturing** to support client efforts to bring their product to the clinic. **Cognate's staff has played a material role in the submission of 16 approved Investigational New Drug Applications (INDs) with the FDA for clinical trials of cell-based therapeutics in the U.S. These INDs cover numerous types of stem cells, immune cells and other primary cell types.**

Customized Service Offerings

Contract BioServices and Cell-Based Therapeutics Development with Highly Experienced Technical Staff and Management Team

Validated cGMP-Compliant Manufacturing Facility and State of the Art Research and Development Laboratories

Ability to Rapidly Advance Technology from Early Stages Through Product Development and into the Clinic

Cognate has extensive experience in the development of **cell-based therapeutics using human bone marrow stromal cells** that augment the body's innate capacity for repair and regeneration of diseased or damaged tissues. Cognate can isolate bone marrow stromal cells from human bone marrow samples and expand the cells in large numbers for human studies. Cognate also has extensive experience in the isolation and culture of **adipose-derived stem cells** for preclinical and clinical studies.

(3) Lonza

is one of the world's leading suppliers to the pharmaceutical, healthcare and life science industries. Its products and services span its customers' needs from research to final product manufacture. Lonza is the global leader in the production and support of active pharmaceutical ingredients both chemically as well as biotechnologically.

Biopharmaceuticals are one of the key growth drivers of the pharmaceutical and biotechnology industries. Lonza has strong capabilities in large and small molecules, peptides, amino acids and niche bioproducts which play an important role in the development of novel medicines and healthcare products. Lonza is a leader in cell-based research, endotoxin detection and cell therapy manufacturing. Lonza is also a leading provider of value chemical and biotech ingredients to the nutrition, hygiene, preservation, agro and personal care markets.

Lonza is headquartered in Basel, Switzerland and is listed on the SIX Swiss Exchange. In 2008, Lonza had sales of CHF 2.937 billion.

Cell therapy manufacturing services

Thanks to our more than 40 years of experience in normal human cells and best-in-class cGMP compliance, Lonza Walkersville, Inc. is the industry leader in development, manufacturing and commercialization services for cell-based therapeutics. Utilizing the expertise and protocols devised in our Process Development organization, we partner with our clients to develop client-specific, custom protocols to meet each unique need, encompassing every aspect of the business from raw material requirements to final packaging and distribution. Open, consistent communications during the manufacturing process ensure optimal results and customer satisfaction.

We have extensive experience acquiring tissues for FDA-approved therapeutics. Our staff ranges from the lead scientist who serves on the Standards Committee of the American Association of Tissue Banks (AATB), to physicians with in-depth expertise in donor testing and eligibility criteria and specialists who handle logistics, control, and documentation. Lonza will:

Help clients comply with current donor eligibility criteria by developing the informed consent and health questionnaire specific to the tissue needed

Develop client-specific programs for acquiring tissues, including acquisition process flow that suits the donor and tissue specifications

Train tissue coordinators at participating sites

Oversee donor selection and screening and the tissue acquisition process

Determine final donor eligibility

Lonza works with Organ and Tissue Procurement Organizations, hospitals and private physicians in the U.S. to collect tissues within the framework of the AATB standards and FDA regulations for manufacturing processes for clinical use. Lonza is also registered with the FDA as a tissue bank. Tell us what you need and we will employ our established, quality processes to obtain it for you.

Our state-of-the-art cGMP manufacturing facilities, located in the U.S. and in Europe, enable us to provide all the support services you might need to produce human cells for therapeutic use, including:

autologous cells of varying shelf life for shipment to the US and Europe

allogeneic cells, including sourcing, production of cell banks, and expansion to product quantities;

stem cell production via both master and feeder cell-banks.

We are equipped for and have experience with flasks, roller bottles, beads and cell factories, including tissue engineered formats to meet specific customer requirements.

Our U.S.-based suites currently comply with ISO Class 7 (Class 10,000) classification to meet U.S. requirements, and we will soon offer suites with ISO Class 5 (Class B) compliance for European needs. Our European suites meet all current European GMP regulatory standards. From the unidirectional flow design for materials and personnel to the equipment we utilize, the suites are engineered with exceptional quality in mind. Flexibility in design permits us to configure the suites to meet unique customer needs and optimize productivity. Each suite boasts a dedicated air-handling system, as well as a separate air-handlings ystem for common areas, thus preventing cross-contamination. Additionally, every suite features its own dedicated cleaning and environmental monitoring equipment, as well as alarmed backup equipment.

Quality Management

Lonza Custom Manufacturing operates process oriented quality management systems based upon the international quality standard ISO9001, certified where necessary by independent official institutions.

Quality Assurance

Each Lonza Custom Manufacturing site has in place a quality function, independent of production, responsible for assuring that our products are of the quality required for their intended use and that quality management systems are maintained.

Good Manufacturing Practice

Lonza Customer Manufacturing is fully committed to ensuring that our global manufacturing sites comply with international regulations [for Good Manufacturing Practice](#).

Food and Drug Administration (FDA)

Lonza Custom Manufacturing sites [are inspected routinely by the FDA](#) to enable our products to be used by our customers in the USA market place.

Notification of New Chemicals

Most industrialized countries have complex legislation requiring notification of new chemical and biological substances. Lonza has extensive experience and knowledge of the regulatory requirements and notification procedures in many countries. Lonza has submitted numerous notification dossiers, especially to US and European Union competent authorities. Lonza offers full assistance in developing safety data up to the preparation and submission of a notification dossier.

[Drug Master Files \(DMF's\) and Biologic License Applications \(BLA's\)](#)

[The FDA has inspected all Lonza Custom Manufacturing production sites. Lonza has broad experience in submitting DMF's for chemical intermediates and active ingredients and BLA's for biologic products. Lonza strictly adheres to the regulations associated with the development of every new pharmaceutical ingredient, biologic product or chemical entity.](#)

(4) Progenitor Cell Therapy

●Progenitor Cell Therapy's Mission & Values

Our Mission

Progenitor Cell Therapy is dedicated to bridging the gap between the concepts in the cell therapy industry and their therapeutic application in patient care by providing quality product service solutions.

Our Corporate Values

Our values are rooted in the knowledge that the products we manufacture and the services we provide affect the quality of patients' lives. Since everything we do, no matter how small, impacts the end product, we demand the highest ethical and quality standards, both from ourselves and others. These values drive us to achieve excellence and build quality in absolutely everything we do.

[We have incorporated cGMP, cGTP, and cGLP standards into all our business practices.](#)

Our staff training programs are designed to instill obligation regarding the principles and importance of ensuring the highest possible quality control and regulatory compliance.

Our Customers

We are deeply committed to meeting the needs of our customers and guaranteeing the utmost customer satisfaction. We provide our cell therapy customers with high value, cost-effective services to meet their needs. Our management team is committed to continuous process improvement and is always available to respond to customer feedback.

●The Progenitor Cell Therapy Advantage

Focus and Commitment

From bench to market: advancing clients in the field of cellular therapy

Unparalleled Expertise

Management team with extensive experience in cell-based therapeutics

State-of-the-art cG(x)P Facilities

Fully licensed contract manufacturing facilities located on the East and West Coast of the USA

Regulatory Leadership

Experience working with US and international regulatory authorities

National Coverage

Air and ground transportation networks that provide 24/7 processing and delivery options

Extensive Industry Network

PCT's clients represent the industry's leaders in cell-based product development, research and patient care

●Progenitor Cell Therapy's History

Andrew L. Pecora, M.D. and Robert A. Preti, Ph.D. founded Progenitor Cell Therapy, LLC (PCT), in 1997 as a New Jersey limited liability company.

On March 1, 1999 PCT acquired the hematopoietic progenitor cell and tissue processing laboratory from Hackensack University Medical Center (HUMC), located in Hackensack, New Jersey. At the time of the acquisition, Dr. Preti was HUMC's Scientific and

Laboratory Director.

PCT began its current business operations, which included providing stem cell and tissue processing services for cancer patients under treatment at HUMC and other hospitals throughout the United States.

Subsequent to its acquisition by PCT, the laboratory was upgraded to a custom-built, 2,500 square foot, state-of-the-art manufacturing facility in a new building within the HUMC hospital complex. The laboratory has since been developed into a nationally recognized center for stem cell engineering.

The laboratory is accredited by the Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), and its operations are based upon quality systems, as described in **Title 21 CFR** compliance with cGMP and cGTP guidelines promulgated by the FDA.

● Progenitor Cell Therapy Contract Manufacturing

Progenitor Cell Therapy leads the industry in the contract manufacture of cell therapy products

Progenitor Cell Therapy's industry track-record includes experience manufacturing a wide variety of cell, gene, and tissue types. We leverages our multi-product experience to benefit our clients in a way that places paramount importance on protecting the quality and proprietary aspects of each client's product.

Partnering with Progenitor Cell Therapy to manufacture your cell therapy products ensures maximum cost-effectiveness, regulatory compliance and timeliness-to-market.

Our Manufacturing Experience

- 14,000+ cell therapy procedures
- 10,000+ cellular products manufactured
- Participation in more than 50 clinical trials in the US and Europe

Our Solutions

Through our contract manufacturing partnerships, we have assisted our clients in overcoming the following intrinsic cell manufacturing challenges:

- Substantial capital and resource commitments
- Limited unit size
- Short turnaround time between collection and delivery
- Product characterization
- Limitations of manufacturing infrastructure, personnel, and investment capital

- Process scalability
- Increasingly stringent regulatory requirements

Our Quality Systems Approach

We use a Quality Systems Approach that ensures cGMP/cGTP compliance in critical areas including:

- Materials, equipment and facilities controls
- Deviation, Corrective and Preventative Action (CAPA),
- Change and document controls
- Validation
- Auditing (Internal and external)
- Training

Our Facilities

We currently have two cell therapy facilities, one in Hackensack, New Jersey and the other in Mountain View, California. Our manufacturing facilities are designed to meet the accreditation requirements of the Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and to comply with the FDA's cGMPs and cGTPs. The facilities are also in compliance with all other state and federal regulatory and licensing requirements.

The Hackensack manufacturing facility is a 2,500 square foot, state-of-the-art facility located on the campus of Hackensack University Medical Center (HUMC). The facility has 1,150 square feet of clean room space that meets the highest current standards for air quality and flow, as required for the performance of a range of cell therapy and clinical trial activities. The QC laboratory and pre-clinical research and development areas are fully equipped and total approximately 3,300 square feet. Between 1999 and 2005, the Hackensack facility performed over 14,000 cell therapy procedures including over 6,500 umbilical cord blood products. Presently the manufacturing facility continues to process at the rate of over 1,300 products per year.

Our manufacturing facility in Mountain View, California is a fully staffed, fully functioning and licensed cell therapy manufacturing facility of approximately 7,800 square feet. Approximately 5,900 square feet of space is dedicated for our exclusive use, and approximately 1,800 square feet is shared common space. Of the exclusive space, approximately 1,500 square feet is either clean room space, or is readily convertible into an additional clean room area.

Services

- Contract Manufacturing**
- Consulting**

- [Product & Process Development](#)
- [GTP Services](#)
- [Storage, Distribution & Transport](#)
- [Cord Blood Banking](#)
- [Privacy Policy](#)
- [Site Map](#)
- © 2009 Progenitor Cell Therapy, LLC. All rights reserved.

Progenitor Cell Therapy offers a full range of clinical services to support cell-based therapeutics. Our cGTP clinical services provide our clients with economic alternatives for collection, processing and storage of human cells.

Our GTP Service Offerings

- Cryopreservation and storage
- CD34 cell selection
- T cell depletion
- Red blood cell depletion
- Plasma depletion
- Donor leukocyte preparation
- Umbilical cord blood processing
- Bone marrow & peripheral blood progenitor cell processing
- Flow cytometric analyses
- Polymerase Chain Reaction
- Microbial assays
- Blood typing
- Infectious disease testing

In addition, we perform functional assays, including cytolytic T cells (CR51), clonogenic analyses (CFU-G, GM, GEMM) and cytokine production (ELISA).

These services can be contracted as part of a package, or on an individual basis. To view descriptions of commonly used packages for specific human cell types and frequently performed assays, please view our GTP Service Packages.

- Cord Blood Banking

We are, of course, [AABB accredited](#) but [we at Progenitor Cell Therapy believe in the importance of storing cord blood stem cells in a manner which exceeds most current industry standards for existing therapies](#). Let us explain...

The FDA governs the collection, processing, storage, and clinical use of cord blood stem cells. There are two levels of standards which apply: cGTP and cGMP. All cord blood banks must be compliant with cGTP standards. Most cord blood banks in the USA are satisfied with cGTP compliance because current therapies such as stem cell

transplantation using cord blood stem cells are simple enough they fall within the cGTP category.

The higher cGMP standard, however, is required for more complex cell therapies presently in clinical trial and being developed as future therapies such as those in current clinical trails for Alzheimer's, Multiple Sclerosis, Diabetes, spinal cord injury, Lupus, and many other diseases.

Of course cord blood stem cells banked under cGTP are perfectly suitable for today's therapies, such as stem cell transplantation. But we at Progenitor Cell Therapy believe that cGMP-compliant cord blood banking will be critical to the use of these stem cells in many of the more complex future therapies presently being developed. We would be happy to provide you with links to recent FDA publications which we believe support this point.

There are now a small number of leading-edge cord blood banks which require all their cord blood units to be banked in cGMP compliance.

We simply believe that if, for the same price, parents could choose to store their child's umbilical cord blood stem cells under cGMP and thereby not limit the future potential use of those cells in more complex therapies based on cord blood stem cells, this would be an advantage worth taking.

Those cord blood banks using Progenitor Cell Therapy to provide their processing and storage are assured of the strictest compliance with cGMP because cGMP production of cell-based products is our business.

Progenitor Cell Therapy's management team has over 120 years combined experience in cell therapy. The company has served over 100 leading organizations including stem cell banks, academic stem cell transplant and clinical cell therapy programs, and companies developing cell therapy products. We have worked with over 20 different types of cells and created over 17,000 cell therapy products approximately 5,000 of which have already been used for treatment of genetic, infectious, cardiovascular, neuronal, corneal, and orthopedic diseases, immune system failure, cancer, ulcers, burns, etc.

Based on our experience in manufacturing cell therapy products for clinical trials or commercial distribution and our interactions with FDA, we believe that cGMP-grade raw materials, including the cells, will be required for many of the future cellular therapies presently in development.

Why risk limiting the potential use of those cord blood stem cells even before they are stored?

For those wanting to maximize the potential future therapeutic use of stem cells being stored today, see one of the following cord blood stem cell banks relying on the cGMP services of Progenitor Cell Therapy:

www.corcell.com

www.domanicell.com

To view the AABB Certification <[click here](#)>

(5) RTI Biologics, Inc.

is a leader in tissue-based innovations that are used to repair and promote the natural healing of human bone and other human tissues. RTI processes human and animal musculoskeletal tissues in producing allograft and xenograft implants. Surgeons then use these implants to repair a wide variety of bone and other tissue defects, including spinal vertebrae repair, musculoskeletal reconstruction, fracture repair, joint repair and reconstruction for sports medicine injuries.

RTI Biologics, Inc. began operations in February 1998, when the University of Florida Tissue Bank, Inc. (UFTB, now called Southeast Tissue Alliance) transferred its allograft processing operations, related equipment and technologies, distribution arrangements and research and development activities to RTI.

[Both allograft and xenograft implants are sterilized](#) through RTI's patented BioCleanse® Tissue Sterilization Process. BioCleanse®, the first process to use a low-temperature chemical sterilization system, is the only proven tissue sterilization process validated to eliminate viruses, bacteria, fungi and spores from the tissue without compromising the biocompatibility or structural integrity of the implant. RTI is the only company in the industry using this [sterilization process, which has been reviewed by the FDA](#).

In addition to serological and medical record screening, high risk behavior is also evaluated. RTI performs multiple reviews, including:

- Behavioral/Lifestyle Risk Assessment
- Family/Next-of-Kin Interview
- Medical Record Evaluation/Hospital Records
- Medical Examiner/Coroner's Report
- Medical/Social History Evaluation

Regulatory Status

[As of May 25, 2005, tissue transplantation is regulated by FDA under Title 21 CFR Part 1270, *Human Tissue Intended for Transplantation* and Part 1271, *Current Good Tissue Practices*](#). These regulations mandate that blood from each donor be tested for the presence of antibodies to HIV-1, HIV-2, HBV surface antigen and HCV. Screening for behavioral and high risk information is also required. The regulations also stipulate that tissue processors must develop and validate procedures for prevention of contamination and cross-contamination. RTI has fully validated the appropriate methodologies.

Accreditation & Certification

[American Association of Tissue Banks \(AATB\)](#)

[AATB Accreditation Certificate - RTI Biologics](#) (PDF 167KB)

[AATB Accreditation Certificate - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 408KB)

[FDA Establishment Registration and Listing for Human Cells, Tissues, and Cellular and](#)

[Tissue-Based Products \(HCT/Ps\)](#)

[Regeneration Technologies, Inc.](#) (PDF 189KB)

[formerly Tutogen Medical, Inc.](#) (PDF 49KB)

[Tutogen Medical, GmbH](#) (PDF 52KB)

FDA Establishment Registration for Medical Devices

[Regeneration Technologies, Inc.](#) (PDF 58KB)

[formerly Tutogen Medical, Inc.](#) (PDF 59KB)

[Tutogen Medical, GmbH](#) (PDF 67KB)

[International Organization of Standards \(ISO\)](#)

[ISO 13485: 2003 - RTI Biologics](#) (PDF 226KB)

[ISO 13485: 2003 - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 760KB)

[ISO 13485: 2003 - Tutogen Medical, GmbH](#) (PDF 798KB)

[ISO 13485: 2003 CMDCAS - RTI Biologics](#) (PDF 234KB)

[ISO 9001: 2000 formerly Tutogen Medical](#) (PDF 368KB)

[ISO 9001: 2000 Tutogen Medical, GmbH](#) (PDF 410KB)

[Directive 93/42/EEC](#) (PDF 166KB)

[Directive 93/42/EEC for Sterling Cancellous](#) (PDF 343KB)

[Directive 93/42/EEC for Sterling Cortical](#) (PDF 319KB)

[Directive 93/42/EEC for Sterling Interference Screw](#) (PDF 259KB)

[International Tissue Bank Licenses](#)

[Canada - CTO Registration Certificate - RTI Biologics](#) (PDF 287B)

[Canada - CTO Registration Certificate - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 1.1MB)

[Canada - CTO Registration Certificate - Tutogen Medical, GmbH](#) (PDF 3.7MB)

[State Tissue Banking Licenses *](#)

[State of California Tissue Bank License - RTI Biologics](#) (PDF 1.0MB)

[State of California Tissue Bank License - formerly Tutogen Medical](#) (PDF KB)

[State of Florida Tissue Bank License - RTI Biologics](#) (PDF 240KB)

[State of Florida Tissue Bank License - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 1.0MB)

[State of Maryland Tissue Bank License - RTI Biologics](#) (PDF 314KB)

[State of Maryland Tissue Bank License - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 1.0MB)

[State of New York Tissue Bank License - RTI Biologics](#) (PDF 173KB)

[State of New York Tissue Bank License - formerly Tutogen Medical](#) (PDF 196KB)

*These are the only states that require licensure for processing and distributing human tissue.

[Biomedical Laboratory Certifications and Permits](#)

[Centers for Medicare & Medicaid Services CLIA Certificate of Compliance](#) (PDF 86KB)

[State of Florida Clinical Laboratory License](#) (PDF 467KB)

State of New York Clinical Laboratory Permit (PDF 1.0MB)

State of New York Medical Director Qualification (PDF 248KB)

Device Manufacturer Licenses

State of Florida License 09 1360 (PDF 90KB)

State of Florida License 09 1361 (PDF 90KB)

State of Florida License 09 561 (PDF 89KB)

Bovine Certificates

European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare - Certificate of Suitability (PDF 598KB)

第4章 ヒアリング

ヒアリングにより、有識者および実際に産業を行っている方々へのヒアリングを実施した。なお、当初の予定では、有識者委員会を開催し委員意見を収集する予定であったが、経済産業省と相談の上、個別ヒアリングで意見収集行うこととした。

- 産業都市
- 大学関連
- 大手企業
- バイオベンチャー

他にヒアリングを行った。

ヒアリングより抽出された日本における再生医療に関する各種課題を基に、第5章 提言を作成した。

第5章 提言

現在、グローバルにみて医薬品あるいは医療機器として承認されている再生医療製品は、皮膚および関節等である。しかし、治験のフェーズに入った再生医療においては、心臓疾患や脊椎損傷など多くの疾患を対象としていることと、新たな対象疾患が増加していることを確認した。さらに、欧米の再生医療関連ベンチャーのIPOが成功している事例も確認されている。企業活動からみて、欧米の再生医療分野は活況である。2 さらに、2008年12月、非営利団体である「国際幹細胞学会 (ISSCR: The International Society for Stem Cell Research)」は、Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells を発表した。「Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells」は、13カ国の専門家集団による検討の結果であり、安全かつ効果的な幹細胞治療開発のための指針として位置づけられている。このガイドラインの中には、【細胞ベースの治療は、白血病に対する造血系幹細胞移植や、火傷、角膜移植における上皮系幹細胞ベースの治療など、ある状況では臨床における標準ケアとして確立されてきた。一方、近年幹細胞研究の進歩により、幹細胞ベース治療の可能性の範囲は拡大してきている。】との記載がある。新しいフェーズの再生医療の萌芽を意識している。

再生医療・細胞治療に関して、アメリカや欧州主要国においては、日本以上に積極的に医療の現場に取り入れるべき機運が高まっている。一方で、本調査により日本では、アメリカや欧州主要国において認可されている再生医療・細胞治療を用いた標準的な治療の多くは、患者への適応が困難な状況であることが確認された。また、企業活動においても活況とは言いがたい状況である。

これらの原因としては、日本における医薬品開発・医療機器開発全般に係わる臨床研究や治験自体に係わる課題、ヒト幹細胞取扱いに係わる指針等による再生医療に係わる臨床研究に関する課題、前例が少ない再生医療製品の治験に係わる課題等多数の要因が複雑に絡み合っているためと考えられる。

本調査においては、再生医療産業促進の方策を検討するための第一段階として、再生医療・細胞治療の日本での進展状況を把握し、有識者ヒアリング等を実施して課題を抽出しつつ、日本における許認可や製造に係わる諸規制の存在と海外の類似規制の存在、および再生医療を患者へ適応するために必要な人材の把握等を行った。

第二段階の調査を実施することを本調査の結果として提言する。第二段階の調査内容としては、下記の通りである。

①細胞治療および再生医療に係わる海外の諸制度・諸規制と日本の諸制度・諸規をの比較することにより日本の課題を明確にすること

②規制や制度上に現れない運用面での各国差を把握していくこと

③それらの要因を整理すること、

④この調査結果を有識者委員会で議論すること

これらの調査を通して、課題と原因を整理し、解決策を見出すことが重要と考えられる。

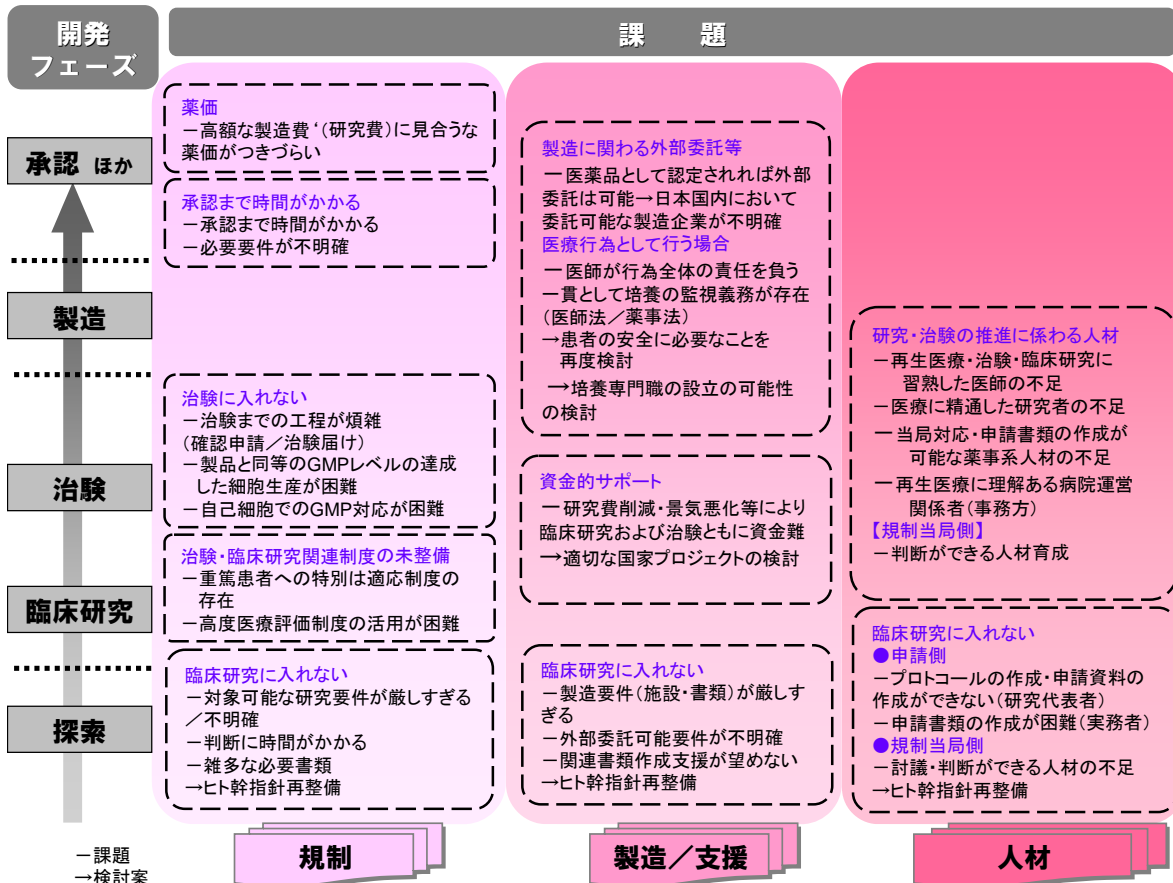
上記提言に至った調査例として、中心的な課題として取り上げた再生医療・細胞治療に係わる GMP 基準を中心に、調査結果をまとめる。

各国の細胞治療に対する規制等をみると、細胞治療においては GMP の基本方針である一連の製造工程により均質性を有するように製造するという、低分子医薬を中心とした工業的生産物に対する GMP の考え方に準拠することが困難であることを認識した記載が存在する。さらに、細胞治療をひとつの範疇としてみるのではなく、ケースバイケース、危険度に応じた対応を求めていることが読み取れる。そもそも自家細胞培養は個々人の細胞の状況により、最適な培養条件が存在すると考えられ、一律な条件設定が困難である。プロセスおよび製品の両面で、均一化することが困難なケースも存在する。日本においても、細胞というものの特殊性を考慮し、患者への安全性を担保したうえで、より産業・医療技術の進歩につながり多くの患者に貢献がもたらされるような医療の実現を検討すべきであると考えられる。

海外における関連情報を例示する。アメリカにおいては、2005 年以降に細胞に特化した Good Tissue Practice が策定され、細胞関連製剤に関する GMP の考え方を明記し、その後も各種ガイドライン作成により細胞を使った臨床試験への取組の加速を図っている。欧州では、EMA (European Medicines Evaluation Agency) が Regulation (EC) No 726/2004: Advanced Therapy Directive により、Advanced Therapy (先端医療製品) を中央審査の対象と定め、再生医療に係わる GMP の考え方を含めた複数の規制を作成している。

最後に、日本における各種調査結果から抽出された課題および有識者ヒアリング等で特に指摘を受けて作成した再生医療・細胞治療の課題を、一部抽出整理した。その結果を図表 5-1-1 に示す。

図表 5-1-1 再生医療の課題例



一課題
一検討案