

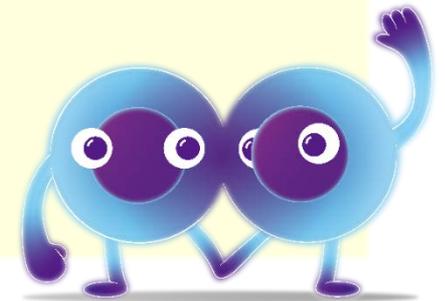


「患者・市民と考える再生医療」
～ 再生医療のコミュニケーションを考える ～

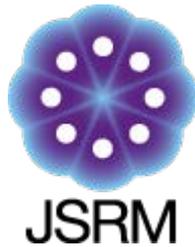
2022年9月3日(土)

【第1部】講演資料①

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長
一般社団法人日本再生医療学会 理事
佐藤陽治



二次利用など資料の取り扱いには十分ご注意ください



令和4年9月3日
ウェブ開催

日本再生医療学会 「患者・市民と考える再生医療」



「安全性・有効性を確認する」とは どのようなことか？

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長
日本再生医療学会 理事

佐藤 陽治

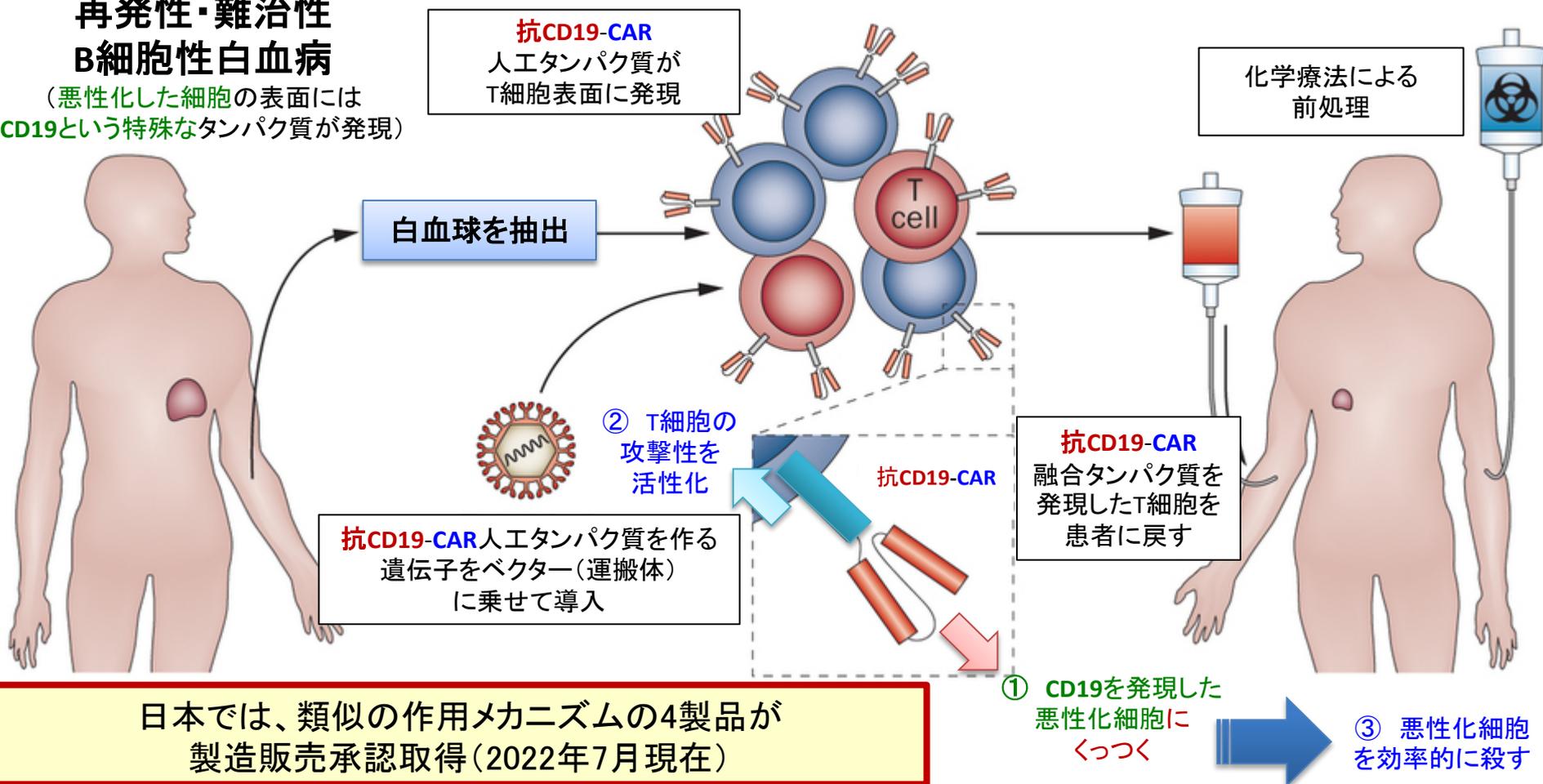
本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所、厚生労働省ならびに日本再生医療学会の公式な見解では必ずしもありません

遺伝子を導入した免疫細胞を使って病気を治す (白血病に対するCAR-T細胞療法)

2016年12月の米国血液学会で発表された、小児・若年成人の再発・難治性B細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした国際共同臨床第2相試験ELIANAでは、CAR-Tを投与した患者の**82%(50人中41人)**が、投与3カ月後に完全寛解または血球の完全な回復を伴わない完全寛解を達成

再発性・難治性 B細胞性白血病

(悪性化した細胞の表面には
CD19という特殊なタンパク質が発現)



日本では、類似の作用メカニズムの4製品が
製造販売承認取得(2022年7月現在)

再生医療・細胞治療 (& 遺伝子治療) のちから



emily whitehead foundation



<https://directorsblog.nih.gov/2017/08/30/fda-approves-first-car-t-cell-therapy-for-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia/>



<https://blog.dana-farber.org/insight/2019/01/pediatric-leukemia-survivor-having-a-ball-after-car-t-cell-therapy/>

<https://twitter.com/EWhiteheadFdn/status/1391874061534380037/photo/1>



<https://www.pennmedicine.org/cancer/about/patient-stories/non-hodgkin-lymphoma-barbara>



<https://www.today.com/health/new-car-t-cancer-treatment-saved-mom-s-life-i-t124066>

ヒトiPS細胞やES細胞から作った細胞を使った 再生医療・細胞治療の開発



神戸新聞(2014/9/12)

iPSから網膜細胞 世界初の移植手術実施 神戸

神戸新聞



会見で笑顔を見せる高橋政代博士
ロジケトリナー＝12日
後、神戸市中央区港島中町6（撮影＝峰大
二郎）

先端医療センター病院（神戸市中央区）と理化学研究所発生・再生科学総合研究センター（同）は12日午後、人工多能性幹細胞（iPS細胞）から網膜の細胞を作り、目の難病患者の視力を再生させる臨床研究で、兵庫県内の70代女性に1例目の移植手術を実施した。iPS細胞から作った細胞が患者に移植されるのは世界初。同病院は「患者の状態は安定し、成功と考えている」とし、今後は腫瘍ができないなどの安全性や、視力の改善などの効果を検証する。

臨床研究は、目の奥にある網膜が傷んで視力が急激に落ち、失明の恐れもある「滲出（しんしゅつ）型加齢黄斑変性」の患者

他人由来iPS血小板、治験で投与 世界で初「問題なく完了」

朝日新聞デジタル 記事
医療サイト 朝日新聞アピスル

有料会員記事
朝本稿 2022年6月2日 16時39分

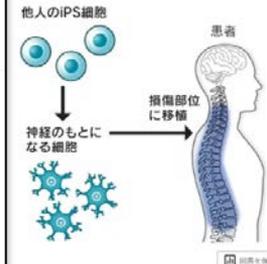


奈良先端科学技術大学院大学 記者（中央）ら
～2022年6月2日午後、京都市中央区

他人のiPS細胞から作った止血作用のある血小板製剤を、初めて患者に投与した。ベンチャー企業「メカカリオン」（京都市）が2日、発表した。同社が臨床試験（治験）として進めている、世界初となる取り組みで、問題なく完了したという。

血小板製剤は献血で採られており、災害や感染症の流行、少子高齢化などで供給が不安定になる恐れがある。iPS細胞をもとに量産化することで、計画的な供給が期待される。

iPS細胞を使う脊髄損傷治療のイメージ



日本経済新聞

トップ 速報 オピニオン 経済 政治 ビジネス 金融 マーケット マネのまなび テック 国際 スポーツ 社会

慶応大学、脊髄損傷にiPS初移植 治療法に高まる期待

科学部記事
2022年1月14日 11:35

慶応義塾大学の岡野栄之教授（生理学）と中村雅也教授（整形外科）らは14日、iPS細胞から作った細胞を脊髄損傷の患者に移植する世界初の手術をしたと発表した。計4人に移植する臨床研究の1例目で、経過は順調だという。1年かけて安全性や有効性を検証する。

慶応義塾大学の岡野栄之教授（生理学）と中村雅也教授（整形外科）らは14日、iPS細胞から作った細胞を脊髄損傷の患者に移植する世界初の手術をしたと発表した。計4人に移植する臨床研究の1例目で、経過は順調だという。1年かけて安全性や有効性を検証する。

パーキンソン病のiPS治療、1例目実施 京大病院、50代男性に細胞240万個移植

2018.11.9 13:54



記者会見する京都大の高橋孝樹教授（左）ら＝9日午後、京都市

人の人工多能性幹細胞（iPS細胞）から神経のもとになる細胞を作り、パーキンソン病患者の脳内に移植する計画について、京大は9日、1例目の臨床試験（治験）に着手し、患者1人に移植を実施したと発表した。京大によると、iPS細胞を利用したパーキンソン病患者に対する治療は世界初。術後も良好で、高橋孝樹教授は記者会見で「患者さんに敬意を表したい。これからは企業と協力してiPS細胞から作った神経細胞を量産化する態勢を作っていく」と話した。

iPS再生医療、心臓で世界初の手術実施 阪大

2020/1/27 18:32



iPS細胞を使った心臓再生医療の臨床試験の一例実施について記者会見する

大阪大学の澤芳樹教授らは27日、iPS細胞から育てた不全心室に移植する世界初の手術をしたと発表した。月に実施し、経過は順調だという。今後3年で10人を超える。iPS細胞を使う再生医療は目の難病などで移植心臓で治療効果が確認されるかが注目される。

iPS角膜、世界初の移植＝大阪大、安全性や視力回復を検証

2019/06/07 09:19:04

さまざまな細胞に変わる人工多能性幹細胞（iPS細胞）から角膜の細胞を作り、けがや病気で角膜が傷ついた患者に移植する臨床研究を進めている大阪大は29日、患者1人に移植を行ったと発表した。iPS細胞から作った角膜の細胞を移植したのは世界で初めて。

移植を受けたのは、角膜を作り出す幹細胞が失われ、角膜が濁って視力が低下する「角膜上皮幹細胞欠乏症」の40代女性患者。阪大の西田幸二教授（眼科）らのチームによると、現時点で拒絶反応はみられず、透明に近い状態だったが、日常生活に支障がない程度に回復した。



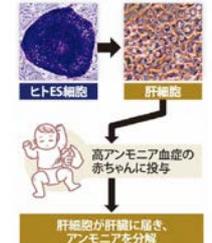
人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作った角膜細胞シートを移植している。記者会見する大阪大の西田幸二教授

ES細胞国内初治験成功 重い病の赤ちゃんに肝細胞移植 成育研

2019/05/21 09:05:09

国立成育医療研究センター（東京）は、ヒトES細胞（胚性幹細胞）から作った肝細胞を重い肝臓病の赤ちゃんに移植して治療する臨床試験（治験）に成功したと発表した。センターによると、ヒトES細胞を使った治療は日本初。ES細胞由来の肝細胞をヒトへ移植したのは世界でも初めてという。

治療の対象は、有毒なアンモニアを肝臓で分解できない先天性尿素サイクル異常症で「高アンモニア血症」となった赤ちゃん。同異常症の発症頻度は、8000～4万4000人1人だという。重症の場合、根本的な治療には肝臓移植が必要だが、新生児は重い合併症の恐れがあり、体重6キロ以上になる生後数カ月を待たなければ安全な手術ができない。



（独自）iPSがん治療 国内初の移植実施 千葉大など免疫細胞利用

2020.10.21 23:56

人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作製した「NK（ナチュラルキラー）T細胞」という免疫細胞をがん患者に移植する世界初の治療について、千葉大と理化学研究所の研究チームが移植手術を実施したことが21日、分かった。手術は成功したという。iPS細胞を使った再生医療の研究でがん患者に移植手術を行ったのは国内で初めて。

移植手術は口やなどの「腫瘍部（とうけいぶ）」にがんができ、抗がん剤などの効果が無い患



ヒトiPS/ES細胞由来移植細胞の臨床応用



国内で実施が承認されたヒトiPS/ES細胞加工物を使用した臨床研究及び治験 [2022年7月現在]

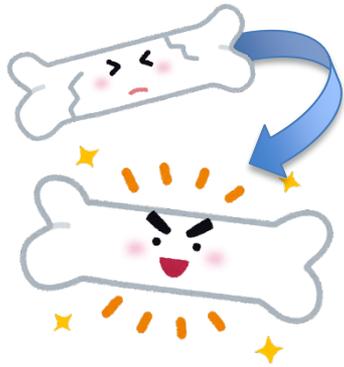
移植細胞	原料ヒト細胞	適応疾患	実施施設	臨床研究/治験	実施承認	FIH試験
網膜色素上皮細胞	自己iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	先端医療センター病院	臨床研究	2013	2014
網膜色素上皮細胞	同種iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	神戸市立医療センター <i>etc.</i>	臨床研究	2017	2017
ドパミン神経前駆細胞	同種iPS細胞	パーキンソン病	京都大学	医師主導治験	2018	2018
血小板	自己iPS細胞	再生不良性貧血	京都大学	臨床研究	2018	2019
角膜上皮細胞	同種iPS細胞	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学	臨床研究	2019	2019
肝細胞	ES細胞(同種)	先天性尿素サイクル異常症	国立成育医療研究センター	医師主導治験	2019	2019
心筋細胞	同種iPS細胞	虚血性心筋症	大阪大学	医師主導治験	2019	2020
神経前駆細胞	同種iPS細胞	脊髄損傷	慶応義塾大学 <i>etc.</i>	臨床研究	2019	2021
網膜視細胞	同種iPS細胞	網膜色素変性症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究	2020	2020
NKT細胞	同種iPS細胞	再発・進行頭頸部がん	千葉大学・理化学研究所	医師主導治験	2020	2020
軟骨	同種iPS細胞	膝関節軟骨損傷	京都大学	臨床研究	2020	(2021)*
心筋細胞	同種iPS細胞	拡張型心筋症	慶応義塾大学	臨床研究	2020	-
網膜色素上皮細胞	同種iPS細胞	網膜色素上皮不全症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究	2021	2021
抗GPC3-CAR発現NK細胞	同種iPS細胞	卵巣がん	京都大学・国立がん研究センター	医師主導治験	2021	2021
角膜内皮細胞	同種iPS細胞	水疱性角膜症	慶応義塾大学	臨床研究	2021	-
血小板	同種iPS細胞	血小板減少症	メガカリオン・京都大学・CiRA-F	企業治験	2021	2022

出典: 安田智 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:234-239 (佐藤が一部改変)

* 新聞報道によるもの

「再生医療」と「細胞治療」

「再生医療」



加齢、疾病、損傷、または先天的障害により、組織・器官が**失った機能を修復ないし置換することを目的に、**機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

[ヨーロッパ科学財団の定義]

「細胞治療」



体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の**細胞を投与することによって**ヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

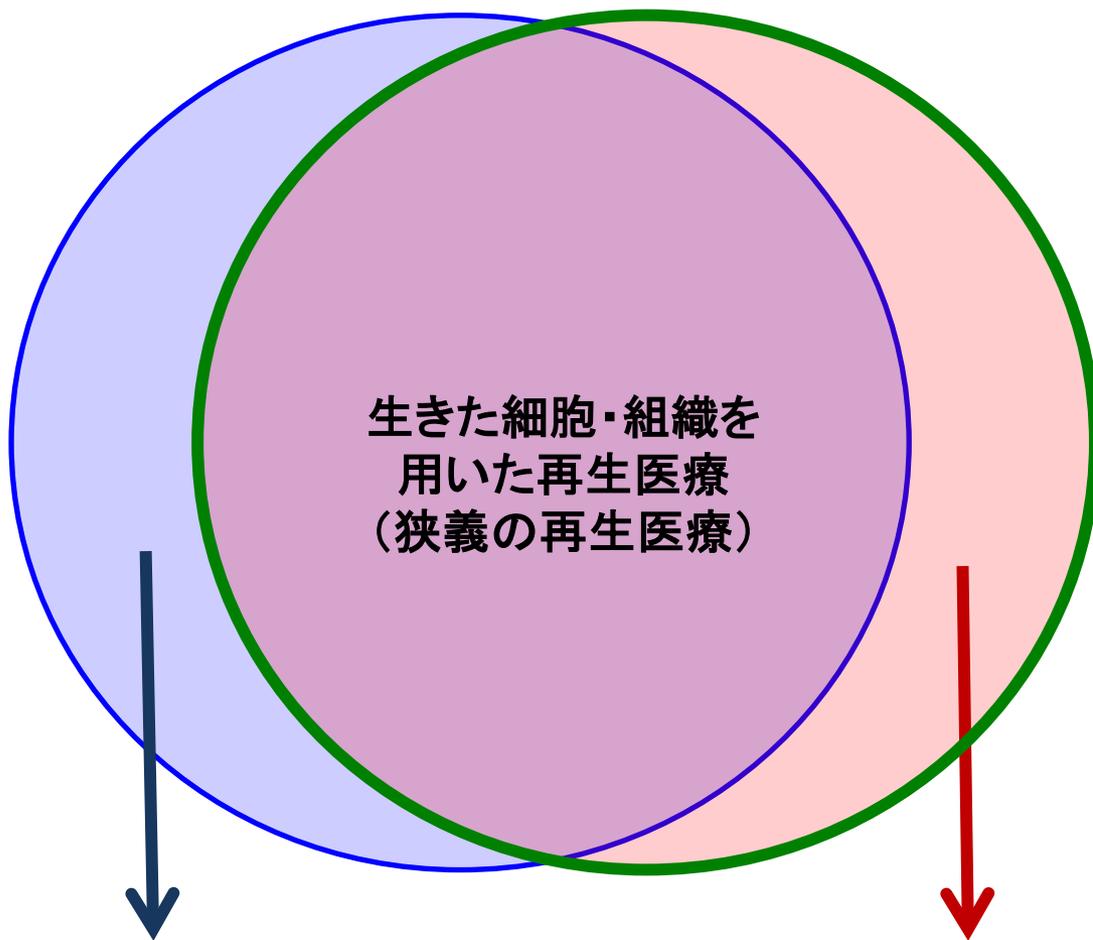
[米国食品医薬品局(FDA)の定義]

再生医療
regenerative medicine

細胞治療
cell therapy



細胞加工製品
(細胞加工物)



加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし

細胞・組織
[輸血・移植医療]



生きた細胞を使わない再生医療
(例:細胞を活性化させる因子を投与し、
患者の体内で組織を再生させる方法)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例:免疫細胞の投与によるがん治療)

角膜障害(角膜)

加齢黄斑変性(網膜)

口唇口蓋裂(軟骨)

歯科・口腔外科疾患(歯・歯槽骨)

食道粘膜下層剥離(食道)

急性呼吸窮迫症候群(免疫系)

乳房欠損(脂肪組織)

移植片対宿主病(免疫系)

腎不全(腎臓)

肝疾患(肝臓)

再生不良性貧血(血小板)

関節疾患(軟骨)

脱毛(毛根)

脳梗塞(神経)

パーキンソン病
(ドパミン神経)

小耳症(軟骨)

熱傷・皮膚潰瘍・
皮膚疾患(皮膚)

心不全(心筋)

白血病・血液がん
(免疫系)

糖尿病(膵細胞)

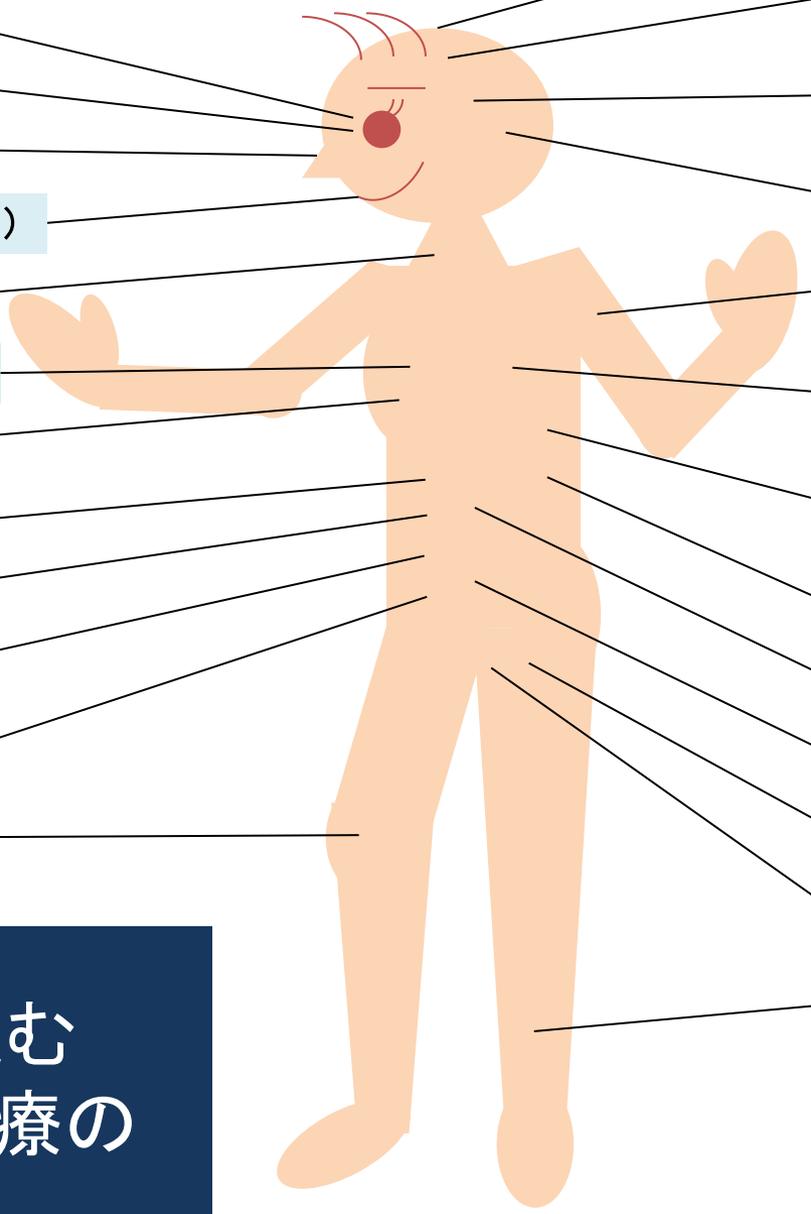
脊髄損傷(神経)

固形がん(免疫系)

骨頭壊死(骨)

複雑痔瘻(免疫系)

閉塞性動脈硬化症
(血管)



国内で開発が進む 再生医療・細胞治療の 主な対象疾患

赤字は日本で薬事上の製造販売承認を受けた細胞加工製品のある疾患

日本の再生医療・細胞治療の現状



再生医療等安全性確保法

再生医療等の提供

治療

4,685 提供計画

(2022年5月31日現在)

クラス1: 7
クラス2: 1,094
クラス3: 3,584



公的保険適用なし
(自由診療)

臨床研究

101 提供計画

(2022年5月31日現在)

クラス1: 17
クラス2: 39
クラス3: 45



患者負担なし
(研究費で実施)

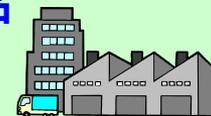
薬機法

製造販売承認

再生医療等製品

13 ヒト細胞加工製品

- 自己表皮
- 自己軟骨
- 同種間葉系幹細胞 (GVHD)
- 自己培養筋芽細胞シート
- 自己間葉系幹細胞
- 遺伝子導入自己T細胞 (4製品)
- 自己角膜上皮細胞シート
- 自己口腔粘膜由来上皮細胞シート
- 同種間葉系幹細胞 (痔瘻)
- 羊膜使用自己口腔粘膜上皮細胞シート



3 遺伝子治療用製品

- プラスミドベクター製品
- AAVベクター製品
- 腫瘍溶解性ウイルス

(赤字: 条件期限付き承認)

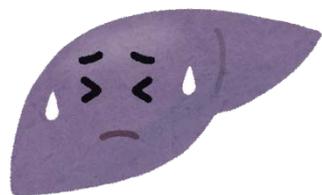
公的保険適用

有効性の確認

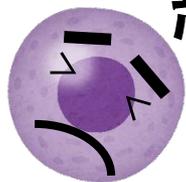
「病気」とは？



体の調子が悪い



臓器や組織の調子が悪い



細胞の調子が悪い・細胞の数が減る

「治る」とは？

細胞の調子が元に戻る・数が元通りになる

今まで



今ある細胞でいかにやりくりするか？

再生医療



細胞をクスリとして補うことで治せないか？

臓器や組織の調子が元に戻る



体の調子が元に戻る

治療の
最終目的

クサリの効能・効果を考えるときに 本来見極めなければならない項目(6Ds)

- ◆ 死亡(Death)
- ◆ 疾患(Disease)
- ◆ 不快感(Discomfort)
- ◆ 身体障害(Disability)
- ◆ 不満足(Dissatisfaction)
- ◆ 窮乏・費用負担(Destitution)

「真のエンドポイント」
と言います

これでクスリに 「効き目がある」と思っていないませんか？

- ◆ 高血圧患者に**新薬A**を処方したら血圧が下がった*
- ◆ がん患者に**新薬B**を処方したらがんが縮小した*
- ◆ 慢性腎臓病患者に**新薬C**を処方したら尿蛋白が減った*

*「代用エンドポイント」

(または「サロゲートエンドポイント」と言います)

代用エンドポイント (サロゲートエンドポイント)

- ◆ 「**真のエンドポイント**」を指標にしてクサリの効果・効能を評価するには、通常とても長い時間がかかります。
- ◆ 「**代用エンドポイント(サロゲートエンドポイント)**」は、治療行為に対する評価を短期間で行うために、「**真のエンドポイント**」の**代用**として使われる評価項目です。
- ◆ あくまで「**代用**」であって、「**真のエンドポイント**」に必ずしも結びつかないことに注意が必要です。

クスリの効果・効能は、本来は 真のエンドポイントの結果から考えるべき

疾患	新薬 (例)	代用エンドポイント (サロゲートエンドポイント)	真のエンドポイント
高血圧	A	血圧低下	循環器疾患での死亡、 心筋梗塞発症、 脳卒中発症など
がん	B	腫瘍のサイズの縮小	死亡、生存率
慢性 腎臓病	C	尿蛋白量減少	透析開始、 腎移植、死亡

「クスリの最終目的は何か？」から考えることが大切です

効果・効能の根拠(エビデンス)の信頼性にも注意が必要です

信頼性レベル	エビデンス
1a	ランダム化比較試験[RCT]のメタアナリシスがあるか、複数のRCTの結果がほぼ一致している。
1b	少なくとも1つのRCTがある。
2a	よくデザインされた比較研究[非ランダム化]がある。前向きコホート研究を含む。
2b	よくデザインされた準実験的研究(*)がある。後ろ向きコホート研究を含む。
3	よくデザインされた非実験的記述研究(**)がある。ケースコントロールを含む。
4	症例報告、対照群のない研究、質の低いコホート研究、横断的研究などに基づく。
5	専門家の報告・意見・経験に基づく。

* 治療などの介入が行われるグループと、介入が行われないグループを設け、一定の期間観察を続け、その期間に起きた出来事を比較して分析する研究法

** 「ある患者さんにある薬を投与したら、症状が改善した」というように、患者さんの経過を記述して報告する研究
<https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/kounyo/evidence.html> を改変

効果・効能の根拠(エビデンス)の信頼性にも注意が必要です

信頼性
レベル

下に行くほど結果に偶然が混ざりやすく、結論にバイアス(偏見)が混ざりやすい
=「効き目」に関する結論には信頼性がない

【代表的なバイアス】

① 選択バイアス: 研究対象者の選び方で生じるバイアス

研究対象候補の中から、選ぶ前や選んだ後に研究対象から落ちてしまったり、特定の特徴を持った偏った対象が選ばれてしまったことによって生じます。

② 情報バイアス: 観察方法や測定方法で生じるバイアス

対象者によって回答が変化しやすい方法で行ったり、対象者によって違う測定方法で行ったりすることで生じます。

③ 交絡バイアス: 原因でも結果でもない研究しようとしていない第3の要因によって、検討している因果関係が影響を受けること

例えば他の治療との併用による効果など

4 症例報告、対照群のない研究、質の低いコホート研究、横断的研究などに基づく。

5 専門家の報告・意見・経験に基づく。

* 治療などの介入が行われるグループと、介入が行われないグループを設け、一定の期間観察を続け、その期間に起きた出来事を比較して分析する研究法

** 「ある患者さんにある薬を投与したら、症状が改善した」というように、患者さんの経過を記述して報告する研究

<https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/kounyo/evidence.html> を改変

利益相反によるバイアス

Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review

BMJ. 2003;326:1167-70.

Joel Lexchin, Lisa A Bero, Benjamin Djulbegovic, Otavio Clark

Abstract

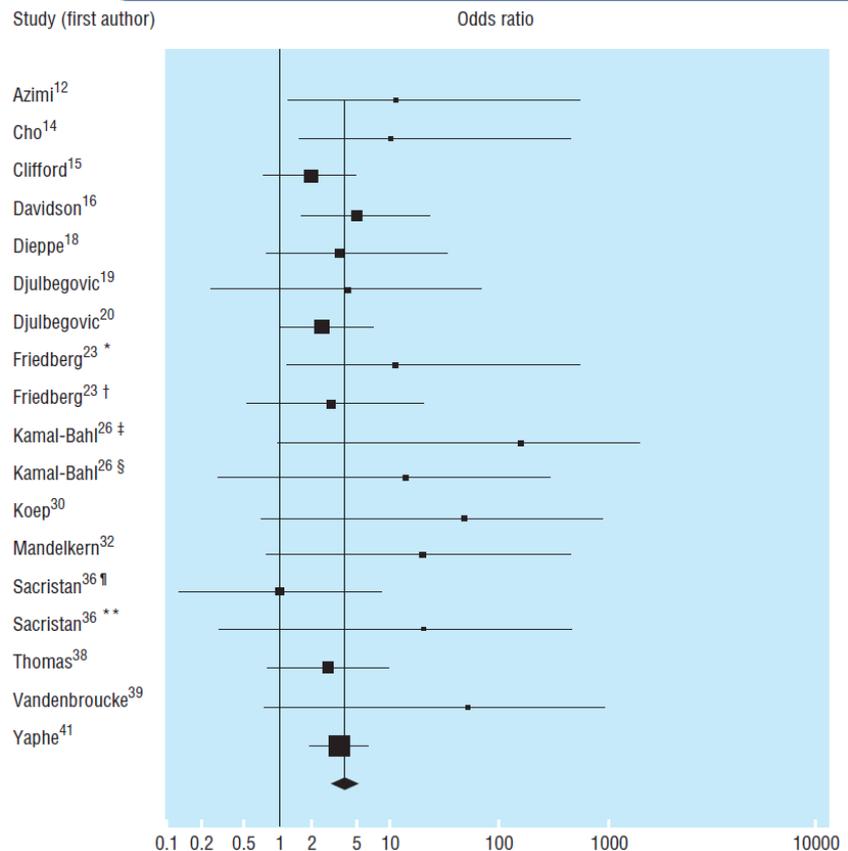
Objective To investigate whether funding of drug studies by the pharmaceutical industry is associated with outcomes that are favourable to the funder and whether the methods of trials funded by pharmaceutical companies differ from the methods in trials with other sources of support.

Methods Medline (January 1966 to December 2002) and Embase (January 1980 to December 2002) searches were supplemented with material identified in the references and in the authors' personal files. Data were independently abstracted by three of the authors and disagreements were resolved by consensus.

Results 30 studies were included. Research funded by drug companies was less likely to be published than research funded by other sources. Studies sponsored by pharmaceutical companies were more likely to have outcomes favouring the sponsor than were studies with other sponsors (odds ratio 4.05; 95% confidence interval 2.98 to 5.51; 18 comparisons). None of the 13 studies that analysed methods reported that studies funded by industry was of poorer quality.

Conclusion Systematic bias favours products which are made by the company funding the research. Explanations include the selection of an inappropriate comparator to the product being investigated and publication bias.

製薬企業がスポンサーとなっている臨床試験では、そうでない臨床試験よりも4倍、企業寄りの結果が報告されやすい



「先端的治療」は、松竹梅の「松」ではありません 「標準治療」は、松竹梅の「梅」ではありません

- ◆ 保険外診療(自由診療)で行われる

「先端的治療」は、新しいがゆえに臨床経験が少なく、有効性や安全性の評価が定まっています。



- ◆ つまり、「先端的」で「高額」だからといって、最高級の効果があるとの評価が定まっているわけではありません。

むしろ、効き目の解釈にバイアス(偏見)が混ざっていて、根拠のエビデンスレベル(信頼性)が低い可能性があることに注意

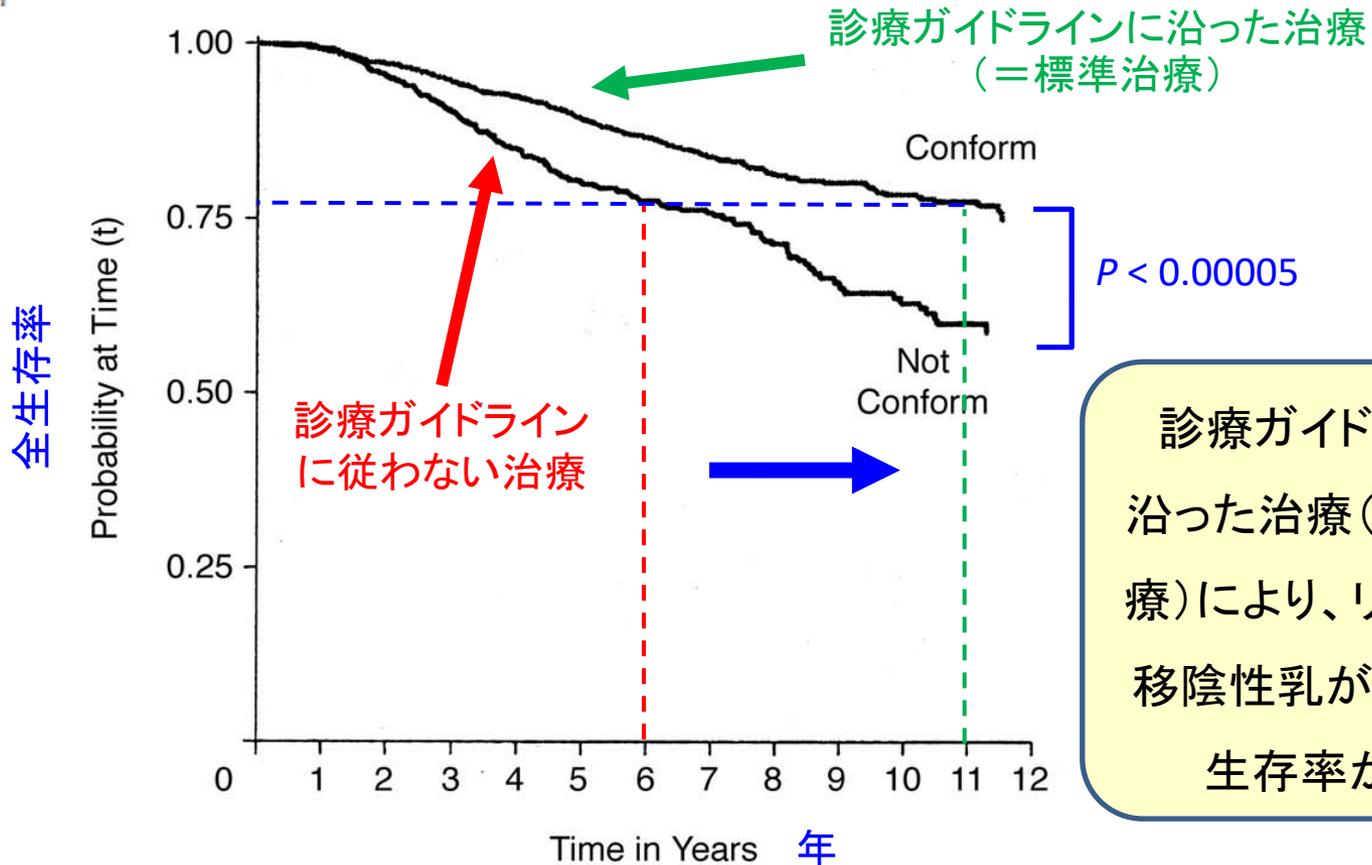
- ◆ 「標準治療」とよばれる治療の「標準」の意味は、「松竹梅の『梅』」や「うなぎ屋さんの特上・上・並の『並』」のような意味ではなく、科学的根拠に基づいた観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療を指します。
- ◆ 有効性や安全性の評価が定まっていない最新の治療に飛びつくと、患者さんの人生の中で「標準治療」を実施すべきタイミングを逸してしまう恐れがあることには注意が必要です。

「標準治療」の有用性を示した事例

Compliance With Consensus Recommendations for Systemic Therapy Is Associated With Improved Survival of Women With Node-Negative Breast Cancer

J Clin Oncol. 2004;**22**:3685-93.

Nicole Hébert-Croteau, Jacques Brisson, Jean Latreille, Michèle Rivard, Nadia Abdelaziz, and Ginette Martin



「標準治療」はどこで調べられる？

【各疾患の関連学会等が作成する診療ガイドライン】

◆Mindsガイドラインライブラリ(公益財団法人 日本医療機能評価機構)

<https://minds.jcqhc.or.jp/>

◆がん情報サービス(国立がん研究センター がん対策研究所)

<https://ganjoho.jp/public/index.html>

◆がん情報サイト(公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構)

<https://cancerinfo.tri-kobe.org/>

「標準治療」はどこで調べられる？

https://minds.jcqhc.or.jp

50%



検索



ツールバーに配置すると、素早くアクセスできます。ブックマークを管理...

厚生労働省委託事業 公益財団法人日本医療機能評価機構

Minds ガイドラインライブラリ

GRADE

日本語

ENGLISH

サイト内検索

ログイン

お問い合わせ

このサイトの使い方 診療ガイドラインの評価・掲載をご希望の方へ

Mindsについて

診療ガイドラインとは

Mindsの診療ガイドライン掲載方針

診療ガイドラインの活用

診療ガイドライン作成方法

患者・市民の方へ

重要なお知らせ

COVID-19に関する情報提供 (2022年6月23日更新)

病気のことや治療法について もっと知りたい

Mindsが公開している「診療ガイドライン」「ガイドライン解説」は、医学的根拠に基づいて作成され、評価・選定を経て、掲載されています。

診療ガイドライン検索

ガイドライン解説検索

診療ガイドラインを検索

+ 検索条件を追加

このサイトの使い方

診療ガイドラインの
評価・掲載をご希望の方へ

「標準治療」はどこで調べられる？

https://ganjoho.jp/public/index.html

67%



検索

置すると、素早くアクセスできます。ブックマークを管理...

がん情報サービス
ganjoho.jp

サイト内検索



小

大

医療関係者
向け

がん統計

がんの臨床
試験を探す

病名から探す

がんの治療と生活

制度やサービスを知る

がんの予防・検診

資料室



確かながんの情報をお届けします

当サイトは、国立がん研究センターが
運営する公式サイトです。

がんの治療と生活



がんの基礎知識



診断と治療



症状を知る／生活の工夫

制度やサービスを知る

がんの相談



がんと仕事



がんと学校



がんとお金



地域のがん情報



小児の地域のがん情報



がん登録



「標準治療」はどこで調べられる？



がん情報サイト
Cancer Information Japan

サイト内検索 🔍

お問い合わせ



このサイトについて
About Us

がんの種類
Cancer Types

最新がん情報
Summaries

がん用語辞書
Dictionary

お知らせ一覧
News




PDQ®最新がん情報
Cancer Information Summaries


PDQ®がん用語辞書
Dictionary of Cancer Terms


NCCNガイドライン日本語版
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology



参考

患者と医師の関係を考える ～上手に使おう、診療ガイドライン～

ドクターラーゼ 日本医師会発行



患者と医師の関係を考える

～上手に使おう、診療ガイドライン～



https://www.med.or.jp/doctor-ase/vol18/18page_ID03main1.html#2

安全性の確認

再生医療の実用化の上で

いちばん大切なこと

移植する細胞（細胞加工製品）の
安全性が確保されていること！

安全第一



「再生医療の安全性」を考える上で 注意すべきポイント

① 行うヒト：医療従事者（医師・歯科医師）

再生医療の経験・知識が十分か？（例：日本再生医療学会の認定医か？）

② 使うモノ：細胞加工製品（再生医療等製品）

公平な場で審査されているか？（専門家のチェックが入っているか？）

- 移植細胞は薬機法（旧薬事法）で製造販売承認を受けたものか？

承認時と同じ用途か？

- もしくは、製造販売承認を目指した臨床試験（治験）か？
- あるいは、薬機法上の承認はないが、認定再生医療等委員会
または特定認定再生医療等委員会で 安全性の審査を受けたものか？
（＝再生医療等安全性確保法に基づく治療・臨床研究か？）





「再生医療の安全性」を考える上で 注意すべきポイント(つづき)

③ 使うモノ(細胞加工製品(再生医療等製品))

使われる細胞自体の性質や使われ方は？

- 「先端的技術」は「経験が少ない」ということの裏返し
(例:ES細胞、iPS細胞、遺伝子導入)
- ウイルス感染や拒絶反応のおそれはないか？
(例:他人の細胞、動物由来の細胞)
- 細胞が変質しているおそれはないか？(例:未分化な細胞、長期の培養)
- 投与した細胞が長期間体内に残るか (例:整形外科的な目的の場合)
- 細胞の元々の機能と違う機能を期待して使うか？
[=移植後の細胞の挙動が予測できるか？]
(例:骨髄の細胞を血管の再生に使う)

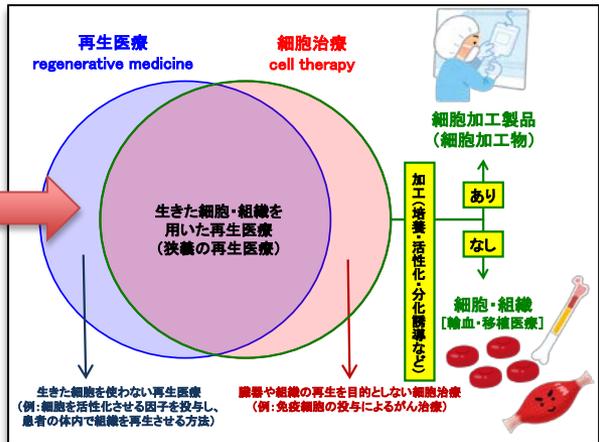




「再生医療の安全性」を考える上で 注意すべきポイント(つづき)

④ 「再生医療等安全性確保法」の対象外となる「再生医療」

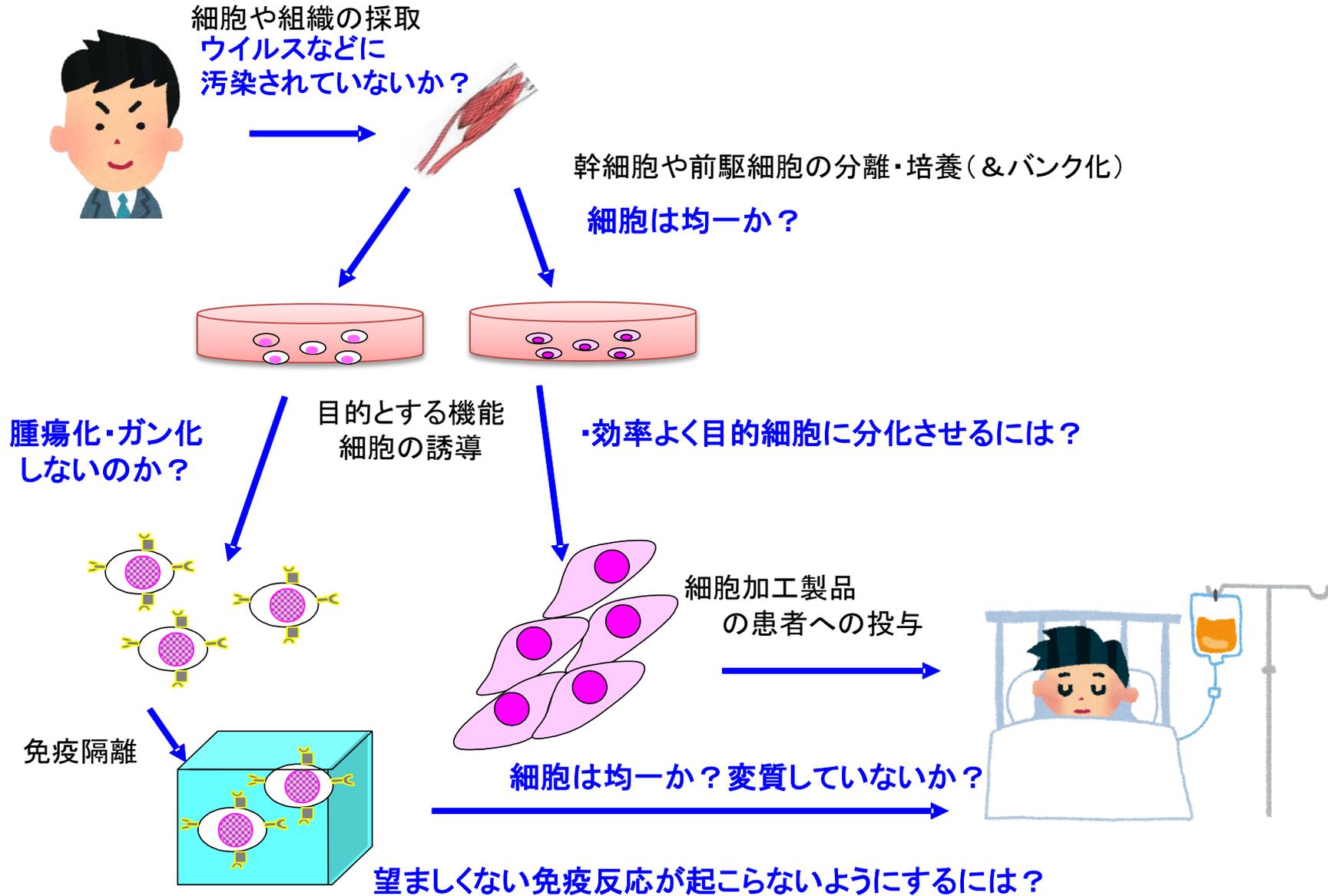
細胞培養上清や細胞外小胞(エクソソーム)を用いた
「『再生医療』と称される自由診療」



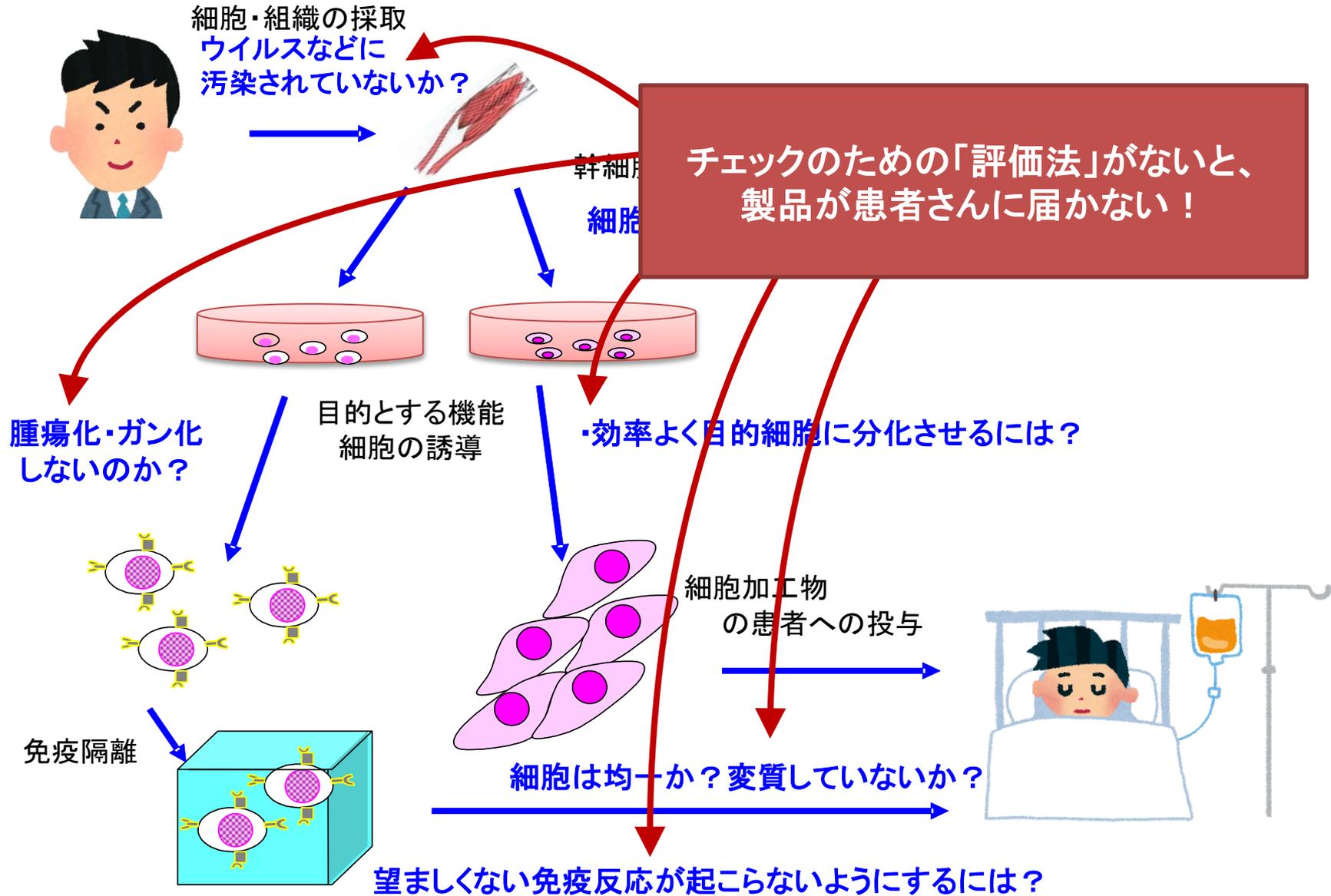
- **細胞培養上清液、あるいはそれから抽出される細胞外小胞(エクソソーム)**を塗布したり投与したりする治療を『再生医療』(=広い意味での再生医療)と称し、自由診療として実施している医療機関が増えています。
- これらの製品は、生きた細胞由来の生(ナマ)の細胞膜成分を含みますので、**ウイルスなどの感染因子の混入を想定した不活化・除去処理が困難**です。
- ただし、これらの製品には生きた細胞が含まれていませんので、法律上は「細胞加工物」に該当しません。したがって、
これらを使った自由診療は、今のところ『再生医療等安全性確保法』の対象外とされています。
- つまり、自由診療で使用される場合には、『再生医療等安全性確保法』や『薬機法』に定められているような**品質管理・製造管理がされていない可能性がある(=安全性が法的には確保されていない)ことに注意が必要です。**



再生医療に使う細胞の品質・有効性・安全性の確保



再生医療に使う細胞の品質・有効性・安全性の確保



先端的な医療製品の安全性・有効性・品質の確保 における問題点

技術の進歩により登場する新しいタイプの製品の開発の速さに、
安全性・有効性・品質の評価法の開発が追いついていない
(例:再生医療、遺伝子治療、ゲノム編集、核酸医薬)

レギュラトリーサイエンス(規制科学)・・・製品の評価法の開発・検証ための科学

評価法の能力・限界についての理解が共有されないと、
先端医療の実用化はできない

“イノベーション”

「規制」は開発を妨害するか？

新しいタイプの医療製品の 実用化のための課題

- 有効性と安全性を確保すること
- そのためには細胞の品質をどう確認すればよいか？
- そのためには細胞の規格をどう決めるか？

ルールがなければ、「何を」「どうやって」「どこまで」
示せば十分なのか、開発側も審査側も分からない

「ルールなくして製品なし」

「規制」はだれが作るのか？

先端的な医療製品に関する規制は
「官」だけでは作れない！

- 産学官+医&患の連携
具体的問題に関しては医療現場・開発者の方が審査側より進んでいる場合が多い。
- 国際協調も必要 （製品の国際的展開を視野）
- 科学的&オープンな議論
⇒ 一緒に原則を考え、視点の相違を認識・尊重し、
一緒にルールを考え、共有する
(共同研究・学会・フォーラム・市民講座など)

ヒトiPS/ES細胞由来移植細胞の臨床応用



国内で実施が承認されたヒトiPS/ES細胞加工物を使用した臨床研究及び治験 [2022年7月現在]

移植細胞	原料ヒト細胞	適応疾患	実施施設	臨床研究/治験	実施承認	FIH試験
網膜色素上皮細胞	自己iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	先端医療センター病院	臨床研究	2013	2014
網膜色素上皮細胞	同種iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	神戸市立医療センター <i>etc.</i>	臨床研究	2017	2017
ドパミン神経前駆細胞	同種iPS細胞	パーキンソン病	京都大学	医師主導治験	2018	2018
血小板	自己iPS細胞	再生不良性貧血	京都大学	臨床研究	2018	2019
角膜上皮細胞	同種iPS細胞	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学	臨床研究	2019	2019
肝細胞	ES細胞(同種)	先天性尿素サイクル異常症	国立成育医療研究センター	医師主導治験	2019	2019
心筋細胞	同種iPS細胞	虚血性心筋症	大阪大学	医師主導治験	2019	2020
神経前駆細胞	同種iPS細胞	脊髄損傷	慶応義塾大学 <i>etc.</i>	臨床研究	2019	2021
網膜視細胞	同種iPS細胞	網膜色素変性症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究	2020	2020
NKT細胞	同種iPS細胞	再発・進行頭頸部がん	千葉大学・理化学研究所	医師主導治験	2020	2020
軟骨	同種iPS細胞	膝関節軟骨損傷	京都大学	臨床研究	2020	(2021)*
心筋細胞	同種iPS細胞	拡張型心筋症	慶応義塾大学	臨床研究	2020	-
網膜色素上皮細胞	同種iPS細胞	網膜色素上皮不全症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究	2021	2021
抗GPC3-CAR発現NK細胞	同種iPS細胞	卵巣がん	京都大学・国立がん研究センター	医師主導治験	2021	2021
角膜内皮細胞	同種iPS細胞	水疱性角膜症	慶応義塾大学	臨床研究	2021	-
血小板	同種iPS細胞	血小板減少症	メガカリオン・京都大学・CiRA-F	企業治験	2021	2022

出典: 安田智 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021;52:234-239 (佐藤が一部改変)

* 新聞報道によるもの

国内で実施が承認されたヒトiPS/ES細胞加工物を使用した臨床研究及び治験 [2022年7月現在]

移植細胞	原料ヒト細胞	適応疾患	実施施設	臨床研究/治験	実施承認	FIH試験
網膜色素上皮細胞	自己iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	先端医療センター病院	臨床研究	2013	2014
色素上皮細胞	同種iPS細胞	滲出型加齢黄斑変性	神戸市立医療センター <i>etc.</i>	臨床研究		
神経前駆細胞	同種iPS細胞	パーキンソン病	京都大学	医師主導治験		
血小板	自己iPS細胞	再生不良性貧血	京都大学	臨床研究		
角膜上皮細胞	同種iPS細胞	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学	臨床研究		
肝細胞	ES細胞(同種)	先天性尿素サイクル異常症	国立成育医療研究センター	医師主導治験		
心筋細胞	同種iPS細胞	虚血性心筋症	大阪大学	医師主導治験		
神経前駆細胞	同種iPS細胞	脊髄損傷	慶応義塾大学 <i>etc.</i>	臨床研究	2019	2021
網膜視細胞	同種iPS細胞	網膜色素変性症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究	2020	2020
NKT細胞	同種iPS細胞	再発・進行頭頸部がん	千葉大学・理化学研究所	医師主導治験	2020	2020
軟骨	同種iPS細胞	膝関節軟骨損傷	京都大学	臨床研究		
心筋細胞	同種iPS細胞	拡張型心筋症	慶応義塾大学	臨床研究		
色素上皮細胞	同種iPS細胞	網膜色素上皮不全症	神戸市立神戸アイセンター病院	臨床研究		
G3-CAR発現NK細胞	同種iPS細胞	卵巣がん	京都大学・国立がん研究センター	医師主導治験		
角膜内皮細胞	同種iPS細胞	水疱性角膜症	慶応義塾大学	臨床研究		
血小板	同種iPS細胞	血小板減少症	メガカリオン・京都大学・GIRA-F	企業治験	2021	2022



<https://nd.natureasia.com/figure/4438/56992/phone/1>

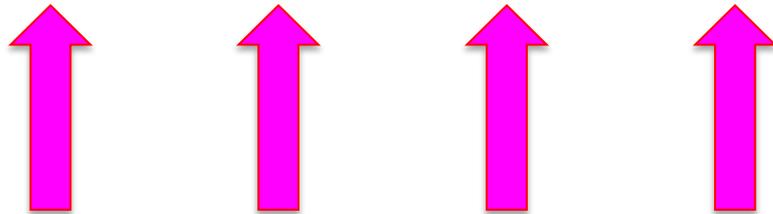


<https://english.kyodonews.net/news/2020/01/47a1ba1f19f1-japan-researchers-conduct-worlds-1st-transplant-of-ips-heart-muscles.html>

<https://japan-forward.com/osaka-university-team-does-worlds-first-successful-ips-cell-derived-corneal-transplant/>



<https://www.sankei.com/article/20200521-B515H155EB16XM05AVIKYLXQVY/photo/UDRYD4AHVFJPDHGF854X2ZS2Q/>



レギュラトリーサイエンス(規制科学)

・・・試験法の開発で貢献

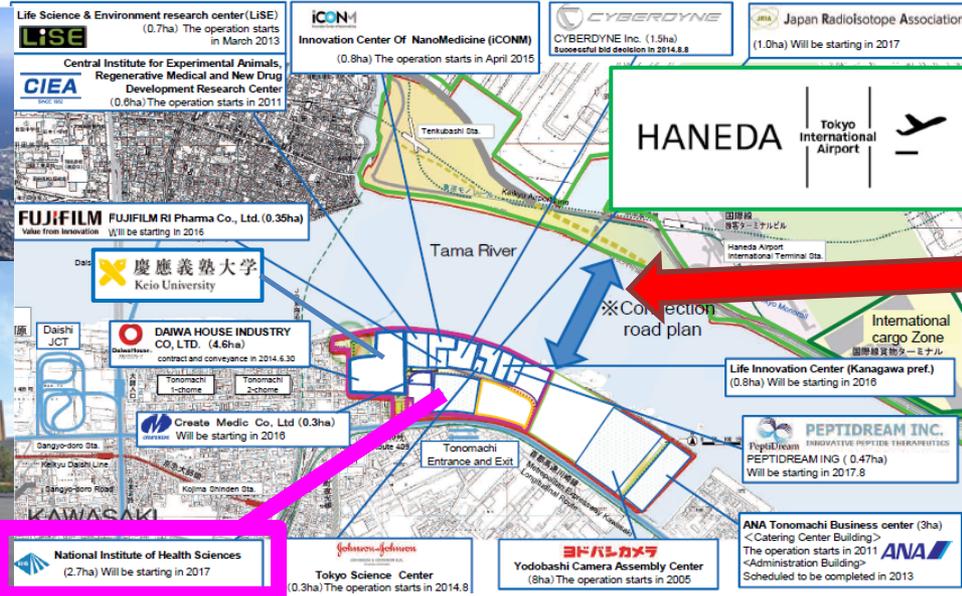
ご清聴ありがとうございました



佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生細胞医療製品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



橋が開通しました



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>
** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html>

<https://www.yomiuri.co.jp/economy/20220312-OYT1T50093/>