

平成17年度

次世代医療機器評価指標作成事業に
ついて

再生医療（細胞シート）

京都大学医学部心臓血管外科

米田 正始

目次

I. 次世代医療機器評価指標作成検討会再生医療審査WG委員名簿

II. 平成17年度WG会議議事概要

III. 合同検討会(平成18年3月16日)発表用資料

IV. 本文

1. 総論

1-1. 循環器系の再生医療の最先端—心筋再生と血管新生治療の現状と展望—

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病制御学 松原弘明先生

1-2. ヨーロッパ、特にイギリスにおける心臓領域での細胞移植療法臨床応用への取り組み

Harefield Heart Science Centre, Imperial College London, UK 鈴木 憲先生

1-3. 心筋再生の最先端

長良医療センター心臓血管外科 富田伸司先生

1-4. PADに対する血管新生療法—世界の現状と今後の展望—

名古屋大学大学院医学系研究科血管外科学 古森公浩先生

2. 各論

2-1. 細胞培養の問題点—心臓領域での再生細胞療法にむけて

大阪大学医学部心臓血管外科 澤芳樹先生

2-2. 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast):

骨格筋芽細胞の性質(ドナー年齢による培養成績の違いなど)

京都大学医学部心臓血管外科 丹原圭一先生

2-3. 心臓領域での細胞移植—移植細胞と治療成績—

埼玉医科大学総合医療センター 心臓血管外科 五條理志先生

2-4. 心臓領域での細胞移植:移植細胞のカクテル化と治療成績

大阪大学医学部心臓血管外科 澤芳樹先生

2-5. 心臓領域での細胞移植

千葉大学医学部循環器内科 小室一成先生

2-6. 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 今後の課題など

京都大学医学部心臓血管外科 長澤淳先生

3. 調査事項

3-1. 骨格筋芽細胞シート作成のための温度応答性培養皿

菊池明彦委員

3-2. 細胞シート製造過程について

松山晃文委員

3-3. 臨床段階（移植後、有効性など）について

永谷憲歳委員

3-4. ISO および ASTM 国際動向等について

国立医薬品食品衛生研究所療品部 土屋利江

3-5. まとめ（現制度の問題点と将来への提言を含めて）

米田正始座長

V. 参考資料

1. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(案)」(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)
2. 「医薬発 906 号と医薬発 1314 号の対応項目と留意事項」(厚生労働省)
3. 「GUIDANCE FOR REVIEWERS」(FDA)
4. 「Information sheet for specialists on the evaluation of clinical trials using cell therapy products or cell preparations.」(EC)

I. 次世代医療機器評価指標作成検討会再生医療審査WG委員名簿(敬称略)

座長

米田正始 京都大学 医学部 心臓血管外科 教授

委員(五十音順)

岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授

菊池明彦 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授

篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長

永谷憲歳 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 再生医療部 部長

松山晃文 大阪大学 医学部附属病院未来医療センター 産官学連携主任研究員

厚生労働省

山本弘史 厚生労働省 医療機器審査管理室 室長

高江慎一 厚生労働省 医療機器審査管理室 室長補佐

高畑正浩 厚生労働省 医療機器審査管理室 厚生労働技官

高岡志帆 厚生労働省 臓器移植対策室 主査

国立医薬品食品衛生研究所 (事務局)

土屋利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

加藤玲子 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究官

II. 平成 17 年度 WG 会議議事概要

(1) 第 1 回会議 (2005 年 12 月 28 日・於国立医薬品食品衛生研究所)

17 年度は、東京女子医科大学岡野光夫先生らのグループが開発した温度応答性培養皿(ポリ N-イソプロピルアクリルアミド; ポリ NIPAAm) を利用して作成した細胞シートを実際に医療機器として審査する場合の問題点を列挙することを最低ラインの目標とする。次年度以降、抽出された問題点の解決法の検討及び審査ガイドラインの作成を行っていく。まずは、骨格筋芽細胞を用いた場合から検討していく方針である。「心筋シート」に関連するこれまでの問題点について、材料の開発から臨床試験までのいくつかの段階毎に抽出する。その作業の分担は以下の通り。

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

(2) 第 2 回会議 (2006 年 2 月 15 日・於国立医薬品食品衛生研究所)

17 年度は時間的な関係もあり、自己の骨格筋芽細胞の細胞シートという点に比較的限定して審査ガイドラインの作成を目指した調査を行う旨、確認された。その後、自己の骨格筋芽細胞を使った場合、厚生科学審議会の「幹細胞等を用いた臨床研究」における範疇とかなり重なる可能性があるため、両者の整合性をとるべきであるとの指摘があり、同審議会より提案された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(案)」を参考資料として報告書へ添付する事とした。

また、本 WG の「心筋シート」と言う表現について、実際に現段階で本 WG がターゲットにしているシートは心筋を用いたものではないとの指摘があり、協議した結果、心筋再生を目指した細胞シートという観点から「細胞シート」と言う表現に変更することで合意した。

今年度作成する資料はあくまで「ガイドライン作成のための資料」であるので、「細胞シート」を用いた際に有害事象として考えられる不整脈の事、そして〇〇の業との共同研究である事を承諾書に明記した上でインフォームド・コンセントを行う等問題点を列挙した上でその対処に必要な情報を入れる事、また、有害事象が起きた場合の手だてを考えておく必要がある事等が指摘された。

その後、各委員からの作業報告がなされ、動物レベルでの前臨床試験の際に細胞シートの腫瘍原性についての検討の必要性及び不整脈の動物モデルについての問題点が挙げられた。

(3) 第 3 回会議 (2006 年 3 月 15 日・於国立医薬品食品衛生研究所)

今年度の報告書の内容について精査された。

さらに、次年度以降の検討内容について討議され、次年度は今年度検討対象とした温度応答性培養皿を利用して作製した骨格筋芽細胞シートについての調査内容を基に、1) 間葉系幹細胞等を用いた細胞シートないし細胞移植、2) 基材開発の 2 点を中心に検討を行っていくことで合意した。

Ⅲ. 合同検討会(平成18年3月31日)発表会用資料

<h1>再生医療 (心筋シート)</h1>
<h2>審査WG検討状況報告</h2>
<p>審査WG座長 米田 正始</p>
<p>平成18年3月16日</p>

<small>次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会</small>	
<h2>再生医療(心筋シート) 審査WG検討状況報告</h2>	
<small>平成18年3月16日</small>	
<h3>審査WGメンバー構成</h3>	
座長	事務局
米田正始 京都大学医学部教授	国立医薬品食品衛生研究所 土屋利江 療品部部長 澤田智美 療品部主任研究官 加藤玲子 療品部研究員
委員	
岡野栄之 慶應義塾大学 医学部 教授 菊池明彦 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授 篠崎尚史 東京歯科大学 市川総合病院角膜センター センター長 永谷憲雄 国立循環器病センター研究所 再生医療部 部長 松山晃文 大阪大学 医学部付属病院未来医療センター 主任研究員	

III. 合同検討会(平成18年3月31日)発表会用資料

第1回会議の課題とポイント

平成18年12月28日開催

今年度における活動方針

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

【検討事項】

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

【基本事項の作業分担】

1. 心筋シート作製のために用いる材料(温度応答性培養皿: NIPAAm)について[菊池委員]
2. 前臨床段階(細胞レベル・動物レベル)について[松山委員]
3. 臨床段階(移植後、有効性など)について[永谷委員]

4. 前臨床と臨床をつなぐ大動物レベルについて[松山委員及び永谷委員共同]
5. 治験を含む臨床試験について[岡野委員]
6. 全行程における安全性検査(ウイルスチェック等)や海外のガイドラインの改訂システムなど(カナダの状況)について[篠崎委員]
7. 国際動向(ISO、ASTM関連)について[事務局]
8. 総論[米田座長]

第2回会議の課題とポイント

平成18年2月15日開催

【作業報告】

調査資料作成の進捗状況が報告された。

【検討事項】

1. 17年度は時間的な関係もあり、自己の骨格筋芽細胞の細胞シートという点に比較的限定して審査ガイドラインの作成を目指した調査を行う旨、確認された。
2. 自己の骨格筋芽細胞を使った場合、厚生科学審議会の「幹細胞等を用いた臨床研究」における範疇とかなり重なる可能性があるため、両者の整合性をとるべきであるとの指摘があり、同審議会より提案された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(案)」を参考資料として報告書へ添付する事とした。
3. 本WGの「心筋シート」と言う表現について、心筋再生を目指した細胞シートという観点から「細胞シート」と言う表現に変更することで合意した。

4. 今年度作成する資料はあくまで「ガイドライン作成のための資料」であるので、「細胞シート」を用いた際に有害事象として考えられる不整脈のこと、そして予後改善の確率が有害事象のそれより遥かに高いが有害事象自体はあり得る事を承諾書に明記した上でインフォームド・コンセントを行う等問題点を列挙した上でその対処に必要な情報を入れる事、また、有害事象が起きた場合の手だてを考慮しておく必要がある事等が指摘された。
5. その後、各委員からの作業報告がなされ、動物レベルでの前臨床試験の際に細胞シートの腫瘍原性についての検討の必要性及び不整脈の動物モデルについての問題点が挙げられた。

【次回会議への方向性】

3月初めにはすべての調査・報告を完成し、まともに入る。3月15日のWGで結めをして同16日の合同WGで最終報告する。

Ⅲ. 合同検討会(平成18年3月31日)発表会用資料

第3回会議の課題とポイント	
平成18年3月15日開催	
<p>【作業報告】</p> <p>調査資料作成の進捗状況が報告された。</p>	<p>【検討事項】</p> <p>(1) 今年度の報告書の内容について精査された。</p> <p>(2) 次年度以降の検討内容について討議された。</p>

調査内容の目次案—1	
平成18年3月15日	
<p>(1) 総論</p> <p>1-1.循環器系の再生医療の最先端: 京都府立医大循環器内科 松原弘明先生</p> <p>1-2.国内と海外の再生医療調査: 大阪大学心臓血管外科 鈴木憲先生</p> <p>1-3.心筋の再生医療の最先端: 長良医療センター心臓血管外科 富田伸司先生</p> <p>1-4.心臓弁の再生医療の最先端: 女子医大心臓血管外科 新岡俊治先生(予定)</p> <p>1-5.血管の再生医療の最先端: 名古屋大学血管外科 古森公浩先生(予定)</p>	<p>2-6 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 移植細胞のカクテル化(共培養)と治療成績(必要な主要細胞+血管新生系の細胞など)や複数の細胞ソースによる治療 大阪大学心臓血管外科 澤芳樹先生</p> <p>2-7 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 有効性評価指標項目とその評価手法、評価点など 京都大学探索医療センター 福島正則先生(予定)</p> <p>2-9 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 効果や役割の位置づけ、あるいは手法・指標・判定を含めて、現在明確になっている点と、あまいな点を。 千葉大学循環器内科 小室一成先生(予定)</p> <p>2-10 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 今後の課題など 京都大学心臓血管外科 長澤淳先生</p>
<p>(2) 各論</p> <p>2-1.心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): Auto由来での培養物の現況: 京都大学探索医療センター 玉英正先生(予定)</p> <p>2-2.心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 培養に使用する血清の現況: 自己血清、Allo血清、ウシ血清などと培養成績などについて 大阪大学心臓血管外科 澤芳樹先生</p> <p>2-3.心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): ドナー年齢による培養成績の違いなど 京都大学心臓血管外科 丹原圭一先生</p> <p>2-4 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 人種による差の有無など、(ドナーとレシピエントの組み合わせの設定根拠、許容の程度など) 東京女子医大心臓血管外科 新岡俊治先生(予定)</p> <p>2-5 心臓領域での細胞移植(とくにMyoblast): 移植細胞の純度と治療成績 埼玉医大心臓血管外科 五條理志先生</p>	<p>補足 (1) 総論 Myoblastに限定せず広く一般に、情報・眺み物としても使える内容をめざす。</p>

Ⅲ. 合同検討会(平成18年3月31日)発表会用資料

調査内容の目次案-2		平成18年3月15日
<p>(3) 調査事項</p> <p>3-1 心筋シート作成のために用いる材料(温度応答性培養皿: ポリNIPAAm)について --- 菊池明彦委員 原材料基準・規格、架橋(重合)反応、電子線照射条件設定根拠と照射方法、テッシュへの固定とその確認、未反応の遊離体の洗浄操作と汚染物等が残留していないことの確認、減菌バリデーション、材料調製の再現性、物理的・化学的性状、ゾルゲル変換(機能評価法)</p> <p>3-2 前臨床段階(細胞レベル・動物レベル)について --- 松山晃文委員 各段階で使用する試薬、溶液、培地など 細胞ソース、細胞の分離・調製方法、細胞の回収率、細胞の生存率、細胞の同定、細胞の純度、混在する細胞、細胞の増殖度、細胞の保存、(細胞のパンキング)、細胞純度設定根拠、細胞シートの作製方法、細胞シートの厚さの設定とその設定根拠、細胞シートの細胞障害性の評価、細胞シートの均一性、(細胞シート構成細胞群のポピュレーション・分布・生存率)、(細胞細胞間の穴の有無)、Myoblast細胞シートの機能評価、有用なサイトカイン等の産生(同定、定量など)、移植に使用の可否(出荷判定)判定指標とその判定値の設定根拠、望ましくないサイトカイン等について、小動物での試験(小動物での試験の意義、小動物での利点と欠点、限界など)、細胞調製・細胞バンクなどのフローと各検査・測定項目のフローチャートなど</p> <p>3-3 前臨床と臨床をつなぐ大動物レベルについて --- 松山晃文委員及び永谷憲蔵委員、 共同大動物での試験の意義、動物種選択根拠と使用動物数、試験期間など、各動物種における特徴、利点、欠点、限界など、安全性評価項目、有効性評価項目、ヒトに外挿可能な範囲と不可能な範囲、病態動物モデルとヒト疾患との類似性と限界など</p>	<p>3-4 臨床段階(移植後、有効性など)について --- 永谷憲蔵委員 シートの固定方法の種類と選択した根拠、固定(方法)に伴う不具合発生リスクなど、対象患者 年齢、性別、病歴、薬の禁忌など、術後使用薬など、対象となる疾患、安全性評価項目、有効性評価項目、医療機器との併用の必要性の有無・注意すべき点など、緊急時の対応、医師の教育、訓練、施設要件</p> <p>3-5 治験を含む臨床試験について --- 岡野栄之委員</p> <p>3-6 全行程における安全性(ウイルスチェック等)について --- 篠崎尚史委員</p> <p>3-7 国際動向(ISO、ASTM関連)について --- 事務局</p> <p>3-8 まとめ、現制度の問題点と将来への提言を含めて --- 米田正始座長</p> <p>(4) 補足</p> <p>報告書は150部製本する。 内訳 厚生労働省(審査WG委員配布用も含む) 100部 国立医薬品食品衛生研究所 50部</p>	

次年度への提言		平成18年3月15日
<p>今年度検討対象とした温度応答性培養皿を利用して作製した骨格筋芽細胞シートについての調査内容を基に、以下の2点を中心に検討を行っていく。</p>		
<p>1. 間葉系幹細胞等を用いた細胞シートないし細胞移植について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ auto ・ allo <p>2. 基材開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 多孔性膜への温度応答機能の導入 		