

2021年 6月 4-6日
東京 & Web開催

第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会 教育講演32

再生医療・細胞治療開発の現状と課題

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所

再生・細胞医療製品部長

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および厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会 COI 開示

筆頭発表者名： 佐藤 陽治

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある
企業などはありません。

ヒトiPS細胞を使った再生医療の開発



2014/9/12 23:33

神戸新聞

iPSから網膜細胞 世界初の移植手術実施 神戸

神戸新聞



視覚で医師を見せる再構築iPS細胞シートリーダー=12日神戸、神戸中央医療センター（撮影=神戸新聞）

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、目の難病患者の網膜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人の体に移植されるのは世界初。両病院は「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かなどの安全性や、視野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「緑内障（しんしんゆつ）型加齢黄斑変性」の患者

神戸新聞ニュース 社会 iPS角膜、世界初の移植=大阪大、安全性や視力回復を検証

iPS角膜、世界初の移植=大阪大、安全性や視力回復を検証

産経WEST

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、角膜が薄くて視力が低下する「角膜上皮幹細胞減少症」の40代の女性患者。阪大の西田幸二教授（眼科）らのチームは、京都大から健康な人のiPS細胞の提供を受け、角



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について、記者会見する大阪大の西田幸二教授=29日午後、大阪府吹田市

iPS心筋シート移植3例実施 大阪大「経過は順調」

2020.12.25 21:49 | 産経WEST



iPS細胞から作製した心筋シートを使った治療の実施について、記者会見する大阪大の澤方勲教授=25日午後、大阪府吹田市（神戸新聞提供）

人工多能性幹細胞（iPS細胞）から心臓の筋肉（心筋）細胞を作り、シート状に加工して重症の心不全患者に移植する世界初の治療を行う大阪大の研究チームは25日、これまでに3例の移植手術を実施したと発表した。新たな治療法確立につながることを期待されており、チームの澤方勲教授は記者会見で「経過は順調」と話した。

今年1月に初の移植を行ったチームは9月に2例目、11月に3例目をそれぞれ実施した。計10例を実施する計画で、これまでの3例の安全性や治療効果などの評価を受けた上で、来年6月以降に残る7例の移植に進む。

<https://www.sankei.com/west/news/201225/wst2012250033-n1.html>

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

2018/11/27 19:00



京都大の西田幸二教授（左）と西田幸二教授（右）=27日午後、京都府京都市

人工多能性幹細胞（iPS細胞）から神経の細胞となる神経細胞を作り、パーキンソン病患者の脳内に移植する計画について、京都大は9日、1例目の臨床試験（試験）に着手し、患者1人に移植を実施したと発表した。研究によると、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。治療も負担が少なく、高純度製剤は記者会見で「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細胞化するための研究を進めていく」と話した。



世界初 iPS細胞からの網膜細胞 網膜色素変性症の患者に移植

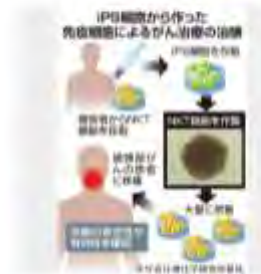
2020/10/16 23:59:59

早くも実用化に向けて「網膜色素変性症」という難い目の病気の患者にiPS細胞から作った網膜の細胞を移植する、世界で初めての手術を、神戸市の関西ジュニアから実施されたことと発表しました。

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20201016/k10012667541000.html>

（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

2020/11/21 03:08 | 産経WEST



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）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が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「がんのなかの（細胞を）取り出す」にがんが得意、がん細胞が得意でない免疫細胞に4日、千葉大の病院で実施した。リンパ球の一種で、がん細胞を攻撃する働きを持つNK細胞を健康者から採取しiPS細胞を作製、そこから再びNK細胞を作った大腸に移植し、患部に移植した。

<https://www.sankei.com/life/news/202011/lif2020110047-n1.html>

iPS血小板、初の輸血成功 京大

2020/12/25 21:49 | 産経WEST



人工多能性幹細胞（iPS細胞）から血液の成分である血小板を作り、血小板が減少する難病患者に輸血する臨床研究について、京都大の研究チームは25日、輸血を実施したと発表した。iPS細胞を使った輸血の臨床研究は世界初としている。

輸血は昨年5月から今年1月にかけて計3回、京都市内の同大付属病院で、再生不良性貧血の患者を対象に行った。性別や年齢は明らかにしていない。重大な副作用などはなく、輸血自体は成功したという。平成30年9月、厚生労働省が臨床研究の実施を承認していた。

<https://www.sankei.com/life/news/200325/lif2003250063-n1.html>

←産経新聞(2018/11/9)

ヒトiPS細胞を使った再生医療の開発



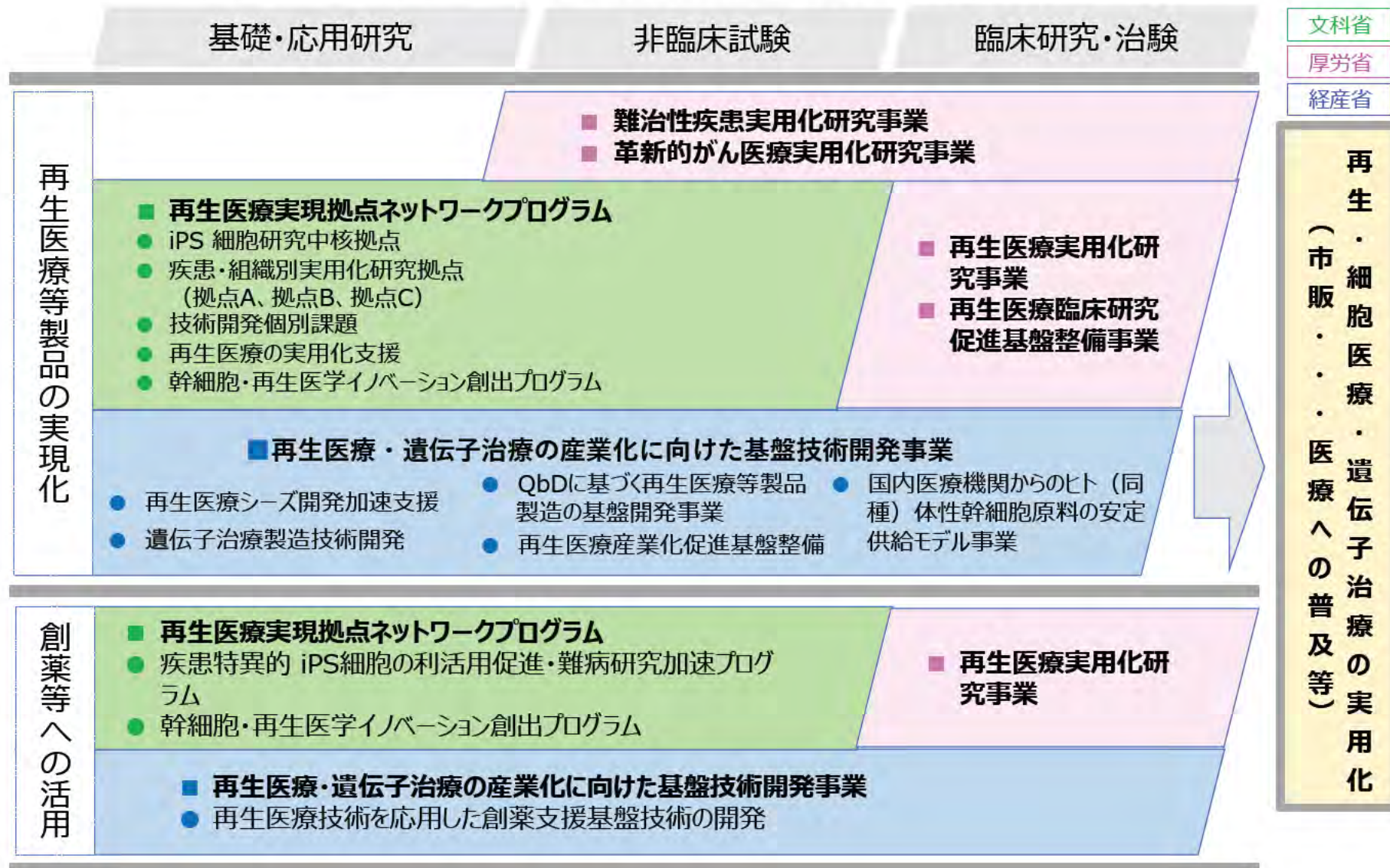
国内で実施が承認されたヒトiPS/ES細胞加工物を使用した臨床研究及び治験 [2021年5月現在]

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	-
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	-
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	-

わが国の再生医療の研究・開発支援



再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト



再生医療の持続可能な発展・産業化に向けた課題



社会実装に向けたキーワードと目標

大量培養

- ・ 産業化に適応した細胞増幅・分化技術の確立

原料となる同種（他家）細胞の供給

- ・ 高品質かつ商業利用可能な同種細胞の安定的な供給体制

コスト

- ・ 製造の低コスト化と収益体制の構築

規制・評価技術の標準化

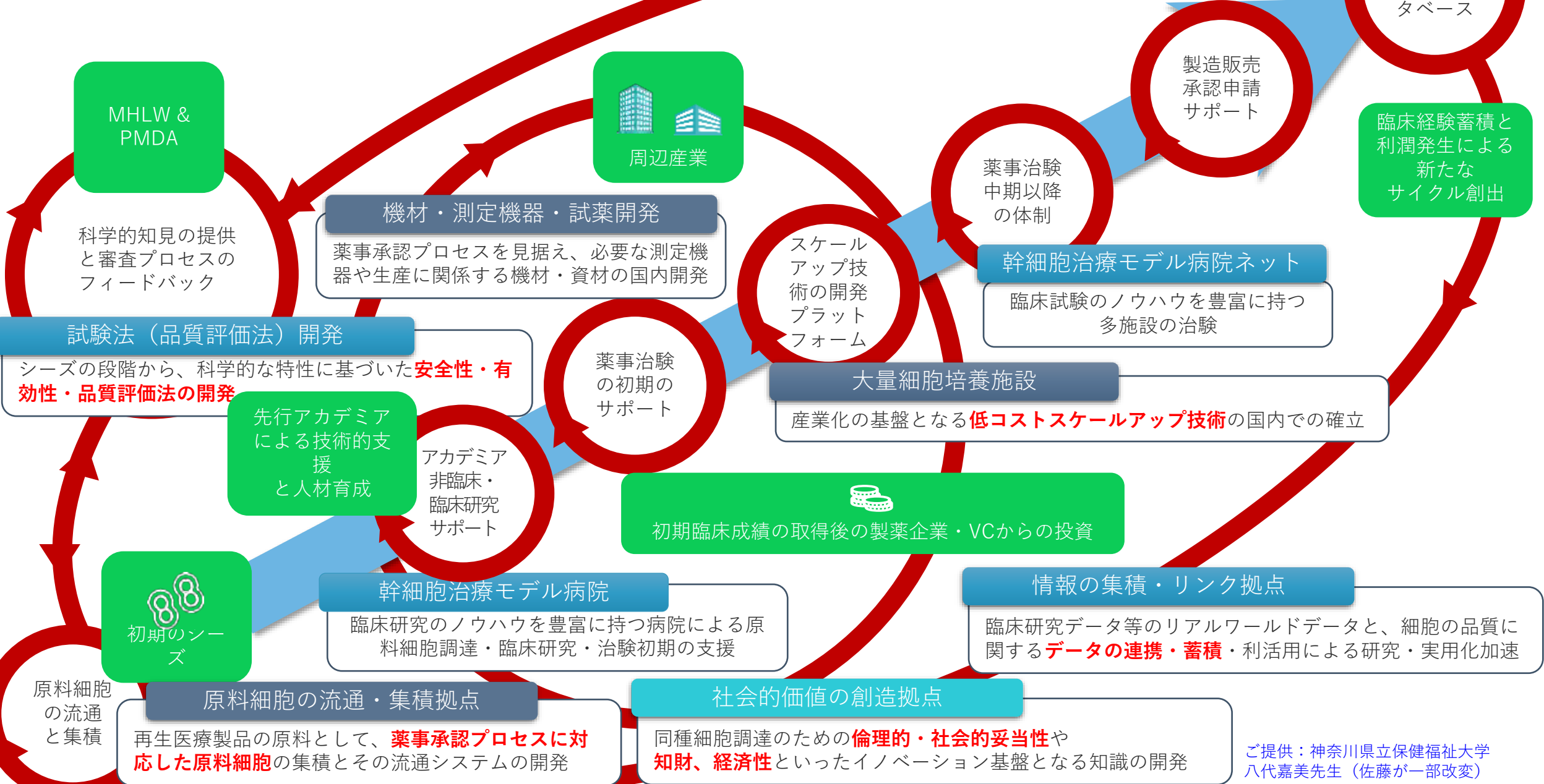
- ・ 製品の特性に応じた合理的規制と適正な評価システムの確立

社会的課題

- ・ 社会の理解と法的・倫理的・社会的問題の解決

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

科学的知見の提供と審査プロセスのフィードバック

試験法（品質評価法）開発

シーズの段階から、科学的な特性に基づいた**安全性・有効性・品質評価法の開発**

先行アカデミアによる技術的支援と人材育成

アカデミア非臨床・臨床研究サポート

初期のシーズ

原料細胞の流通と集積

原料細胞の流通・集積拠点

再生医療製品の原料として、**薬事承認プロセスに対応した原料細胞**の集積とその流通システムの開発

周辺産業

機材・測定機器・試薬開発

薬事承認プロセスを見据え、必要な測定機器や生産に関する機材・資材の国内開発

薬事治験の初期のサポート

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる**低コストスケールアップ技術**の国内での確立

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

情報の集積・リンク拠点

臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関する**データの連携・蓄積**・利活用による研究・実用化加速

社会的価値の創造拠点

同種細胞調達のための**倫理的・社会的妥当性**や**知財、経済性**といったイノベーション基盤となる知識の開発

製造販売承認申請サポート

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

市販後調査データベース

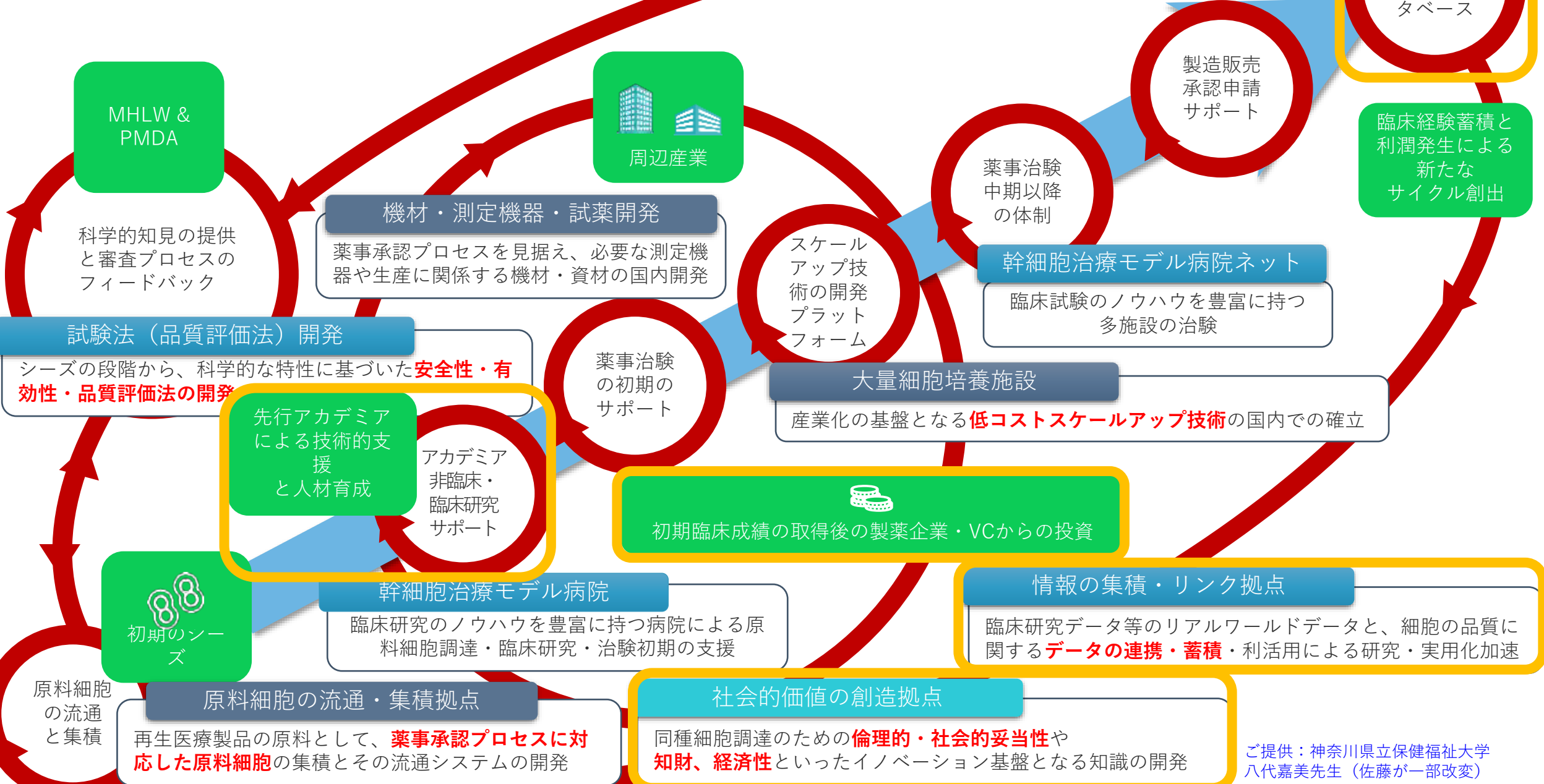
薬事治験中期以降の体制

幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

周辺産業

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

製造販売承認申請サポート

薬事治験中期以降の体制

幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる低コストスケールアップ技術の国内での確立

薬事治験の初期のサポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関するデータの連携・蓄積・利活用による研究・実用化加速

機材・測定機器・試薬開発
薬事承認プロセスを見据え、必要な測定機器や生産に関係する機材・資材の国内開発

試験法（品質評価法）開発
シーズの段階から、科学的な特性に基づいた安全性・有効性・品質評価法の開発

先行アカデミアによる技術的支援と人材育成
アカデミア非臨床・臨床研究サポート

初期のシーズ

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

原料細胞の流通と集積
原料細胞の流通・集積拠点
再生医療製品の原料として、薬事承認プロセスに対応した原料細胞の集積とその流通システムの開発

社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための倫理的・社会的妥当性や知財、経済性といったイノベーション基盤となる知識の開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

事例：再生医療ナショナルコンソーシアム



AMED再生医療臨床研究促進基盤整備事業

「再生医療等臨床研究を支援する

再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」(第1期:2016-2020年度)

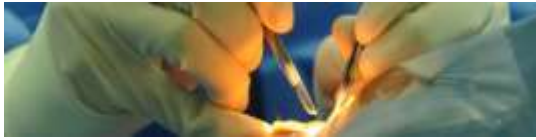
AMED再生医療実用化基盤整備促進事業

「再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および

再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する

再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」(第2期:2021-2023年度)

再生医療ナショナルコンソーシアムの体制



1. 臨床研究支援

再生医療等安全性確保法や医薬品医療機器等法に則る臨床研究推進に向けた技術的支援を行う体制を構築し、少数の研究機関のみで保有されていた技術やノウハウを全国規模に展開させる。

> 東西の再生医療の拠点をネットワーク化し、研究を推進



2. 人材育成

再生医療等の臨床研究～製造フェーズまでに資する段階別のコンテンツによる人材育成を行い、レギュラトリーサイエンスの推進につなげる。

> 産業界との連携



3. 再生医療等患者登録データベース (第1期)

再生医療等の臨床研究や再生医療等製品の使用成績調査の症例データを一元的に管理し、安全性・有効性情報の蓄積を図るとともに、スタートアップ企業等の製品化への参入障壁を緩和する。

> ビッグデータの形成とゲノム医療・先制医療への応用



4. 産学マッチング・知財アドバイザー

探索的段階の研究者と製薬メーカー・ベンチャーキャピタルとの資金的協力体制を促進するとともに、この連携に必要な知財戦略に関する助言を行う。

> アカデミア発のシーズの事業化のモデルケースを創出



5. 社会学連携

患者団体等に対するフォーカスグループインタビューや、これを基に設計された質問紙調査により、患者視点での再生医療等における課題を抽出・共有するとともに、再生医療等に関する患者（市民）からの相談窓口を設置する。

> パイシエントオリエンテッドな研究開発の促進



6. 再生医療の国際展開支援 (第2期)

国内の再生医療等について世界に向けた情報発信、海外の再生医療等に関する情報提供。

> 日本発の再生医療等の戦略的な国際展開を企画



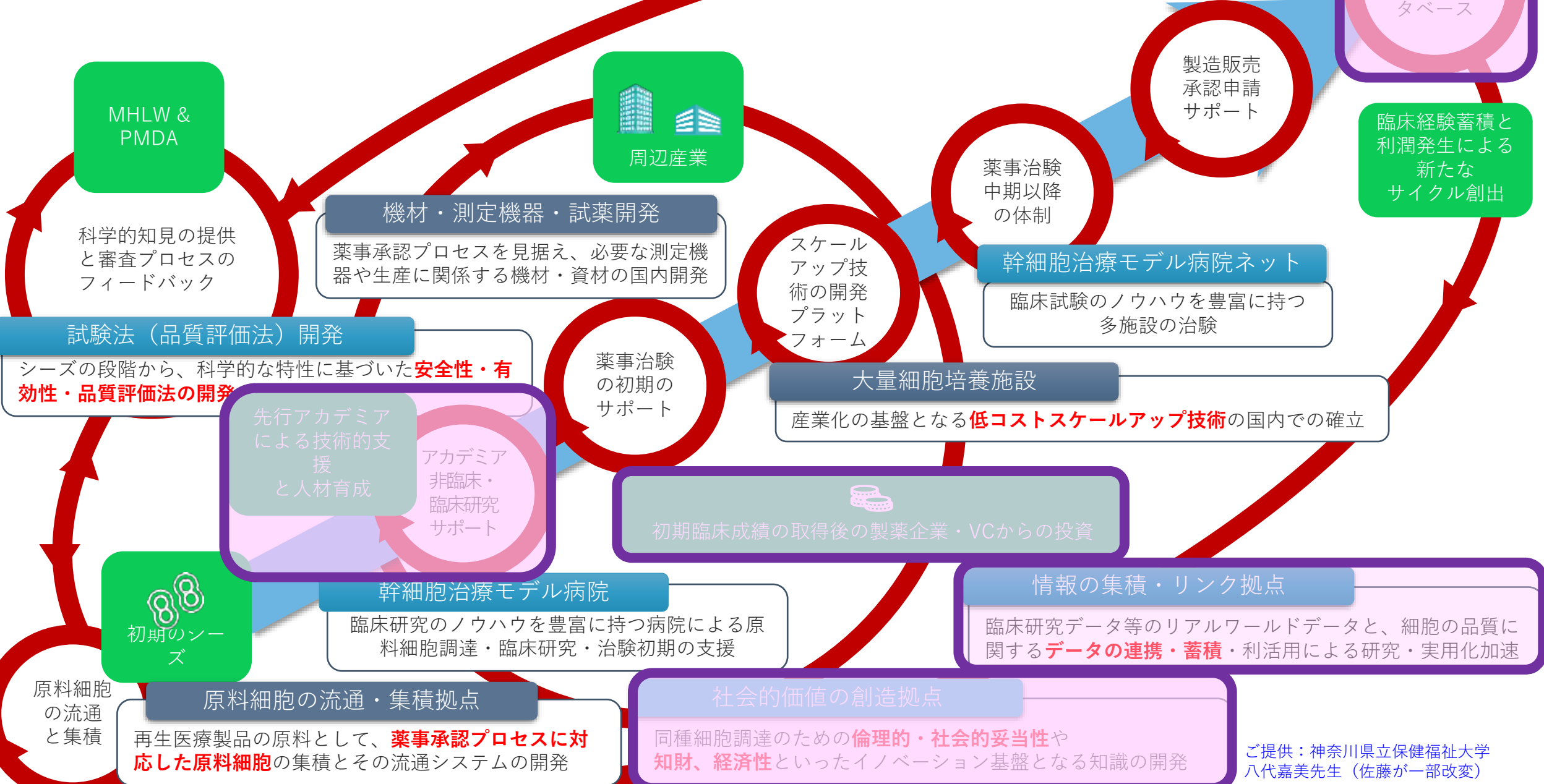
7. 再生医療等の適正性評価体制の構築 (第2期)

再生医療等の提供に関する情報を集約し、安全性・有効性の科学的議論を通じ、その適正性を評価するシステムを構築する。

> 適正性評価委員会・再生医療保険WGの設置

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

周辺産業

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

製造販売承認申請サポート

薬事治験中期以降の体制

幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる低コストスケールアップ技術の国内での確立

薬事治験の初期のサポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

アカデミア非臨床・臨床研究サポート
先行アカデミアによる技術的支援と人材育成

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関するデータの連携・蓄積・利活用による研究・実用化加速

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

初期のシーズ

原料細胞の流通と集積

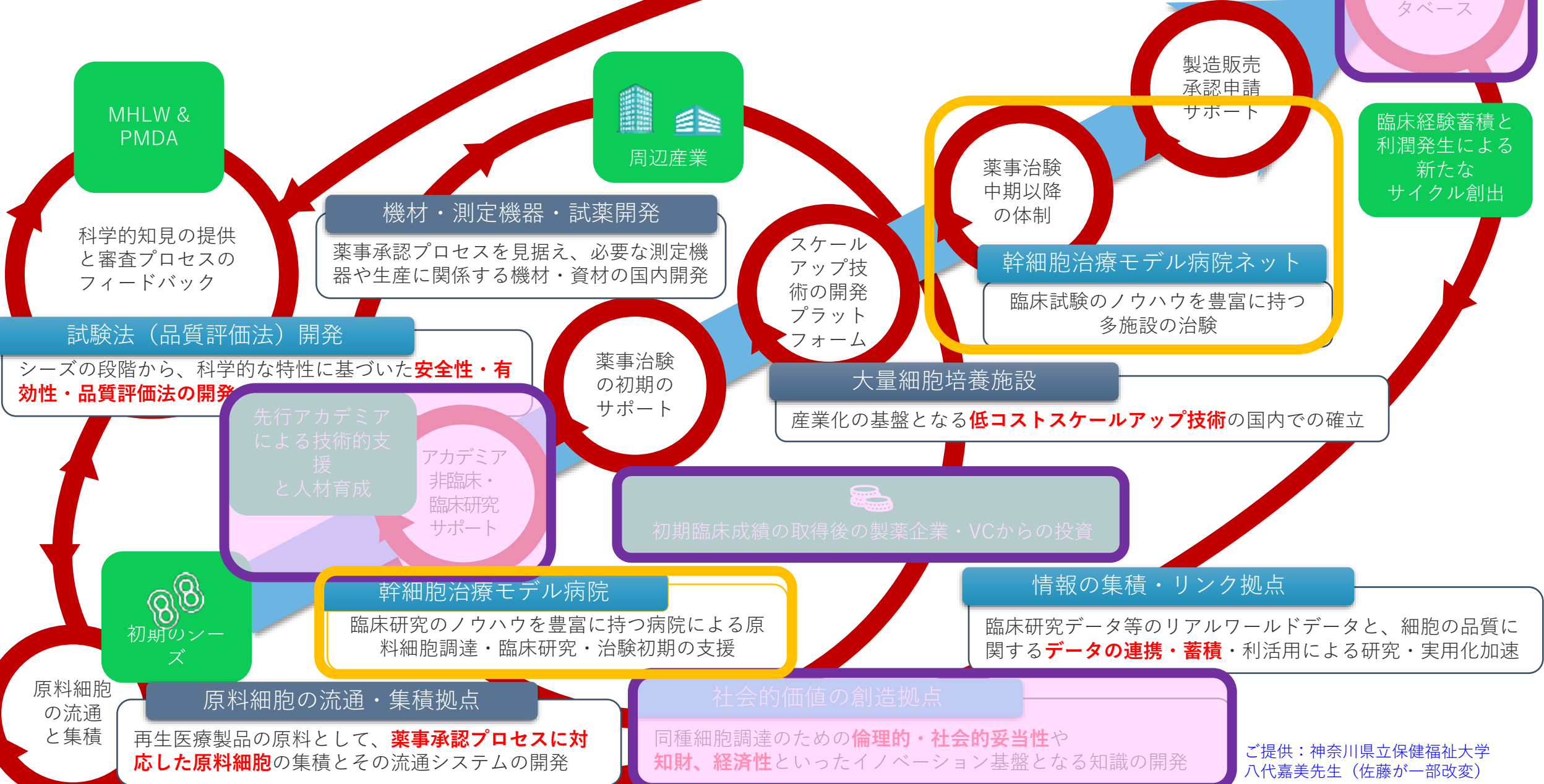
原料細胞の流通・集積拠点
再生医療製品の原料として、薬事承認プロセスに対応した原料細胞の集積とその流通システムの開発

社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための倫理的・社会的妥当性や知財、経済性といったイノベーション基盤となる知識の開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

科学的知見の提供と審査プロセスのフィードバック

周辺産業

機材・測定機器・試薬開発

薬事承認プロセスを見据え、必要な測定機器や生産に関係する機材・資材の国内開発

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

試験法（品質評価法）開発

シーズの段階から、科学的な特性に基づいた**安全性・有効性・品質評価法の開発**

先行アカデミアによる技術的支援と人材育成

アカデミア非臨床・臨床研究サポート

薬事治験の初期のサポート

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

幹細胞治療モデル病院ネット

臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

大量細胞培養施設

産業化の基盤となる**低コストスケールアップ技術**の国内での確立

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

初期のシーズ

原料細胞の流通と集積

幹細胞治療モデル病院

臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

情報の集積・リンク拠点

臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関する**データの連携・蓄積・利活用**による研究・実用化加速

原料細胞の流通・集積拠点

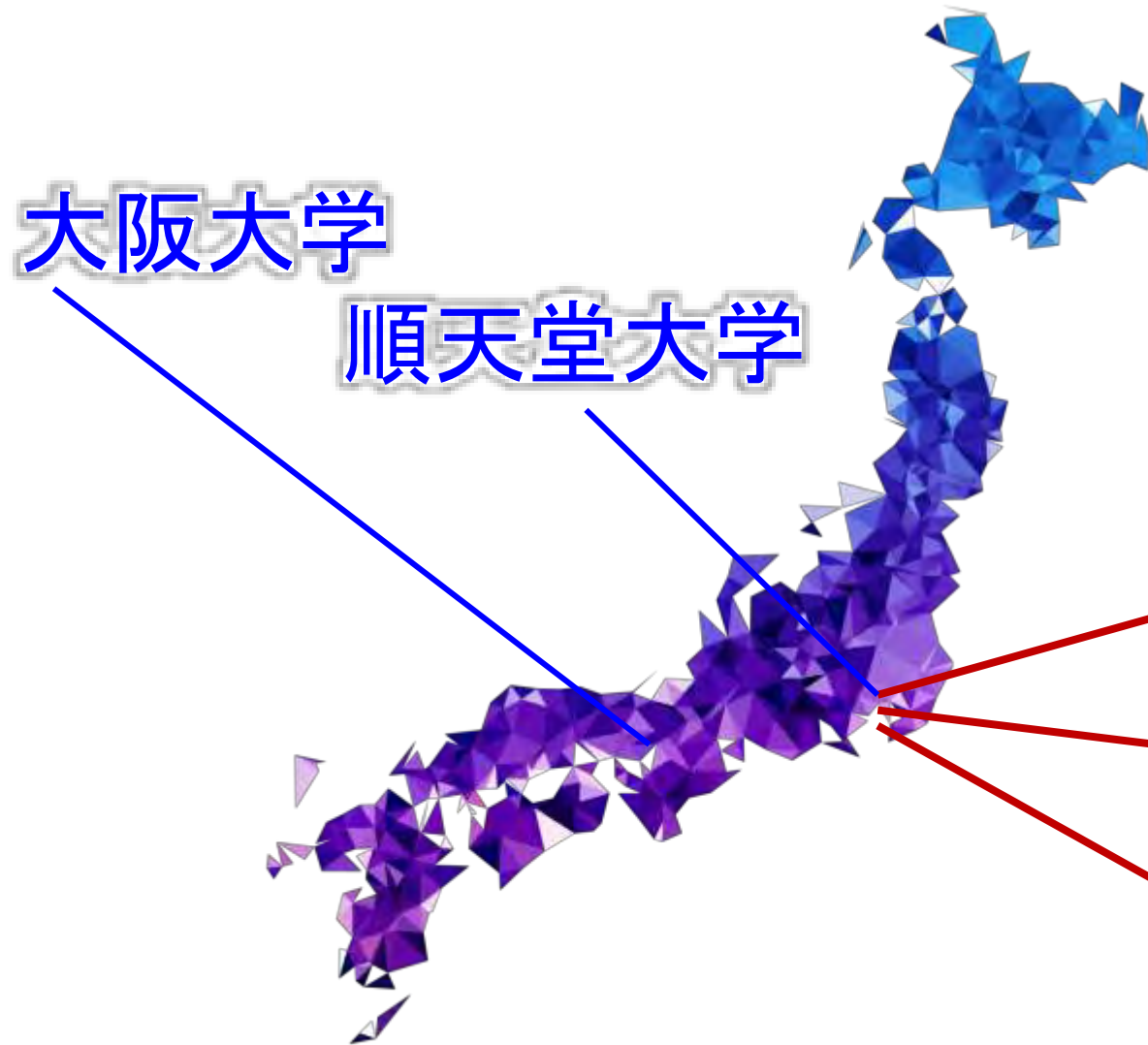
再生医療製品の原料として、**薬事承認プロセスに対応した原料細胞**の集積とその流通システムの開発

社会的価値の創造拠点

同種細胞調達のための**倫理的・社会的妥当性**や**知財、経済性**といったイノベーション基盤となる知識の開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

事例：iPS細胞等臨床研究推進モデル病院



大阪大学

順天堂大学

臨床研究の支援・受け入れ、細胞培養加工支援、規制対応等をサポート



得られた知見を他医療機関にフィードバック

慶応義塾大学

東京医科歯科大学

横浜市立大学

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

事例：造腫瘍性試験法の国内・国際官民共同開発 & 多施設検証

in vitro assays

Assays for detection of residual undifferentiated iPS cells

Assays/Platform	Flow cytometry	qRT-PCR	Droplet Digital PCR	Direct detection using a highly efficient amplification method*
Positive control	iPS cells	iPS cells	iPS cells	iPS cells
Duration	1 day	6 hours	a few hours	about a week
Marker	TRA-1-60 etc.	Lin28	Lin28	-
Pros	Simple/quick	Simple/quick, High sensitivity	Simple/quick, High sensitivity	Direct detection, High sensitivity
Cons	Low sensitivity, Indirect detection, Difficulty in the manual selection of marker thresholds	Indirect detection, Lin28 expression is noted in some differentiated cells	Indirect detection, Lin28 expression is noted in some differentiated cells	Time-consuming, Low throughput
Sensitivity	0.1%	0.002%	0.001%	0.01-0.001%
Reference	Kuroda et al., PLoS ONE. 2012	Kuroda et al., PLoS ONE. 2012	Kuroda et al., Regen Ther. 2015	Tano et al., PLoS ONE. 2014

*: eg. cultured on laminin-521 in Essential 8 medium

in vivo assay

Assay for detection of residual undifferentiated iPS cells

Assays/Platform	Tumorigenicity Test
Animals	NOG mice
Route	Subcutaneous transplantation
Positive control	iPS cells
Duration	17-30 weeks
Pros	Direct evaluation in micro environment (expected clinical use site)
Cons	High cost, Long time, Especial facility, Low through put, Histopathological evaluation to confirm tumor origin from whether residual undifferentiated iPS cells or transformed cells
Sensitivity	to detect 1000 iPS cells in 2.5/10 ⁶ hrPE with 50% probability
Reference	Kanemura et al., Sci Rep. 2013; Kawamata et al., J Clin Med. 2015



in vitro assays

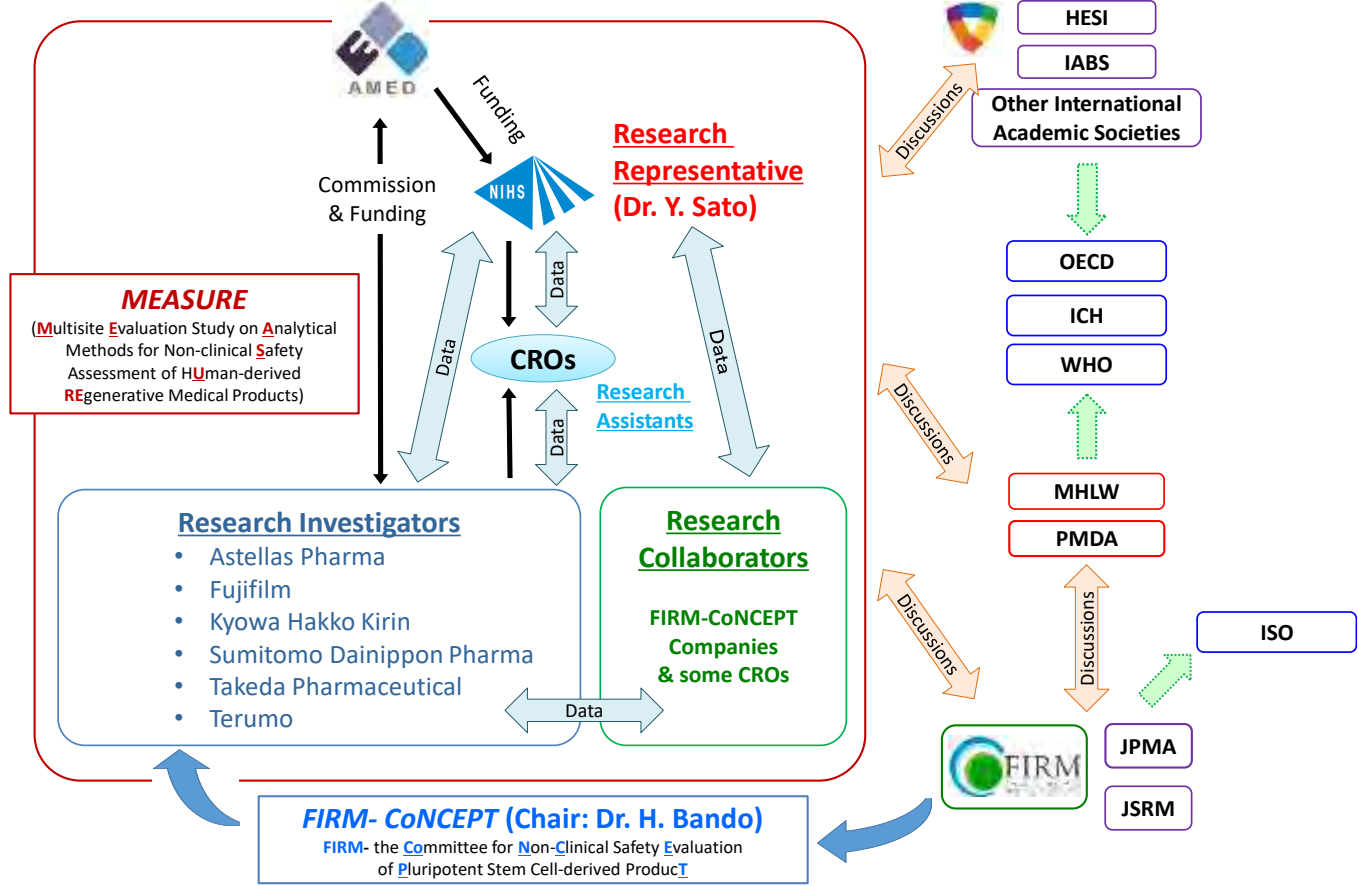
Assays for detection of transformed cells

Assays/Platform	Conventional soft agar colony formation	Digital soft agar colony formation	Cell growth analysis
Positive control	HeLa cells	HeLa cells	HeLa cells
Duration	3 to 4 weeks	3 to 4 weeks	4 weeks or more
Assay principle	Conventional SACF assay based on anchorage-independent cell growth	Image-based screening system for the SACF assay using a high-content cell analyzer	The analysis of cell senescence/growth after serial passaging (compare the growth rates of hMSC w/wo positive controls after 5 passages)
Pros	Low cost	High sensitivity	High sensitivity, Low cost
Cons	Low sensitivity	High cost (needs image scanner)	Time-consuming
Sensitivity	0.02%	0.00001%	0.0001%
Reference	Kusakawa et al., Regen Ther. 2015	Kusakawa et al., Sci Rep. 2015	Kono et al., Biologicals. 2015; Hasebe-Takada et al. Regen Ther 2016

in vivo assay

Assays for detection of transformed cells

Assays/Platform	Tumorigenicity Test
Animals	NOG mice
Route	Subcutaneous transplantation
Positive control	HeLa cells
Duration	>= 16 weeks
Pros	Direct evaluation in micro environment (expected clinical use site)
Cons	High cost, Long time, Especial facility, Low through put, Histopathological evaluation to confirm malignancy of the tumor
Sensitivity	to detect 10 HeLa cells in 10 ⁶ hMSC (0.0001%) at 17% of probability
Reference	Kusakawa et al., Regen Ther. 2015





「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点」

目次

1. はじめに
 2. 本文書の位置づけ
 3. 用語の定義
 4. 一般的留意点
 5. ヒトES/iPS細胞加工製品のための造腫瘍性関連試験
 - 5.1. 原料・原材料の品質特性解析のための造腫瘍性試験
 - 5.2. 中間製品又は最終製品の造腫瘍性細胞の定量のための試験
 - 5.2.1. 中間製品・最終製品の未分化多能性幹細胞検出試験
 - 5.2.1.1. *in vitro*試験
 - 5.2.1.2. *in vivo*試験
 - 5.2.2. 中間製品・最終製品の形質転換細胞検出試験
 - 5.2.2.1. *in vitro*試験
 - 5.2.2.2. *in vivo*試験
 - 5.3. 最終製品細胞のヒトでの生着部位での腫瘍形成能を評価するための試験
 - 5.3.1. 試験動物の選択
 - 5.3.2. 対照細胞の選択
 - 5.3.3. 試験動物の数
 - 5.3.4. 細胞投与の部位と投与細胞の数および態様
 - 5.3.5. 観察期間
 - 5.3.6. 投与部位の観察
 - 5.3.7. 投与部位の病理学的評価
 - 5.3.8. 結果の解釈
 6. ヒト体細胞／体性幹細胞加工製品のための造腫瘍性関連試験
 - 6.1. 原料・原材料の品質特性解析のための造腫瘍性試験
 - 6.2. 最終製品のための造腫瘍性関連試験の留意点
 7. 遺伝的安定性に関する一般的留意点
- 参考文献
表1 残存する未分化iPS/ES細胞の検出法の詳細
表2 混入する形質転換細胞の検出法の詳細
参考情報(各種試験法プロトコール)

厚生労働省
薬生機審発0627第1号通知, 令和元年6月27日

同日付パブコメ回答
もご覧ください

“パブリックコメント”と“造腫瘍性”で検索

ヒト細胞加工製品中に混在する未分化多能性幹細胞及び形質転換細胞について、その**代表的検出試験例**を示すと同時に、これらの試験の中から、特定のヒト細胞加工製品の品質・安全性評価のために実施する**試験を選択する際に留意すべき事項**を示すもの



HESI CT-TRACS 造腫瘍性ワーキンググループのポジションペーパー

Tumorigenicity Assessment of Cell Therapy Products: The Need for Global Consensus and Points to Consider

Tumorigenicity assessment of cell therapy products: The need for global consensus and points to consider

Cytotherapy 2019;21:1095-1111

Y. SATO¹, H. BANDO^{2,*}, M. DI PIAZZA³, G. GOWING⁴, C. HERBERTS^{5,†}, S. JACKMAN⁶,
G. LEONI⁷, S. LIBERTINI⁸, T. MACLACHLAN⁹, J.W. MCBLANE¹⁰,
I. PEREIRA MOURIÉS¹¹, M. SHARPE⁷, W. SHINGLETON^{12,†}, B. SURMACZ-CORDLE⁷,
K. YAMAMOTO¹³ & J.W. VAN DER LAAN^{5,*}

¹Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences, Kawasaki, Japan, ²FUJIFILM Corporation, Tokyo, Japan, ³Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, Connecticut, USA, ⁴FUJIFILM Cellular Dynamics, Inc., Madison, Wisconsin, USA, ⁵Medicines Evaluation Board, Utrecht, The Netherlands, ⁶Charles River Laboratories, Horsham, Pennsylvania, USA, ⁷Cell and Gene Therapy Catapult, London, UK, ⁸Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Switzerland, ⁹Novartis Institutes for BioMedical Research, Cambridge, Massachusetts, USA, ¹⁰Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, London, UK, ¹¹Health and Environmental Sciences Institute (HESI), Washington, DC, USA, ¹²GE Healthcare, Cambridge, UK, and ¹³Takeda Pharmaceutical Company Limited, Tokyo, Japan

欧州医薬品庁(EMA)非臨床安全性部会の座長

Abstract

Pluripotent stem cells offer the potential for an unlimited source for cell therapy products. However, there is concern regarding the tumorigenicity of these products in humans, mainly due to the possible unintended contamination of undifferentiated cells or transformed cells. Because of the complex nature of these new therapies and the lack of a globally accepted consensus on the strategy for tumorigenicity evaluation, a case-by-case approach is recommended for the risk assessment of each cell therapy product. In general, therapeutic products need to be qualified using available technologies, which ideally should be fully validated. In such circumstances, the developers of cell therapy products may have conducted various tumorigenicity tests and consulted with regulators in respective countries. Here, we critically review currently available *in vivo* and *in vitro* testing methods for tumorigenicity evaluation against expectations in international regulatory guidelines. We discuss the value of those approaches, in particular the limitations of *in vivo* methods, and comment on challenges and future directions. In addition, we note the need for an internationally harmonized procedure for tumorigenicity assessment of cell therapy products from both regulatory and technological perspectives.

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

周辺産業

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

科学的知見の提供と審査プロセスのフィードバック
試験法（品質評価法）開発
シーズの段階から、科学的な特性に基づいた**安全性・有効性・品質評価法の開発**

機材・測定機器・試薬開発
薬事承認プロセスを見据え、必要な測定機器や生産に関する機材・資材の国内開発

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

薬事治験中期以降の体制
幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

薬事治験の初期のサポート

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる**低コストスケールアップ技術**の国内での確立

アカデミアによる技術的支援と人材育成
アカデミア非臨床・臨床研究サポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

初期のシーズ

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関する**データの連携・蓄積**・利活用による研究・実用化加速

原料細胞の流通と集積

原料細胞の流通・集積拠点
再生医療製品の原料として、**薬事承認プロセスに対応した原料細胞**の集積とその流通システムの開発

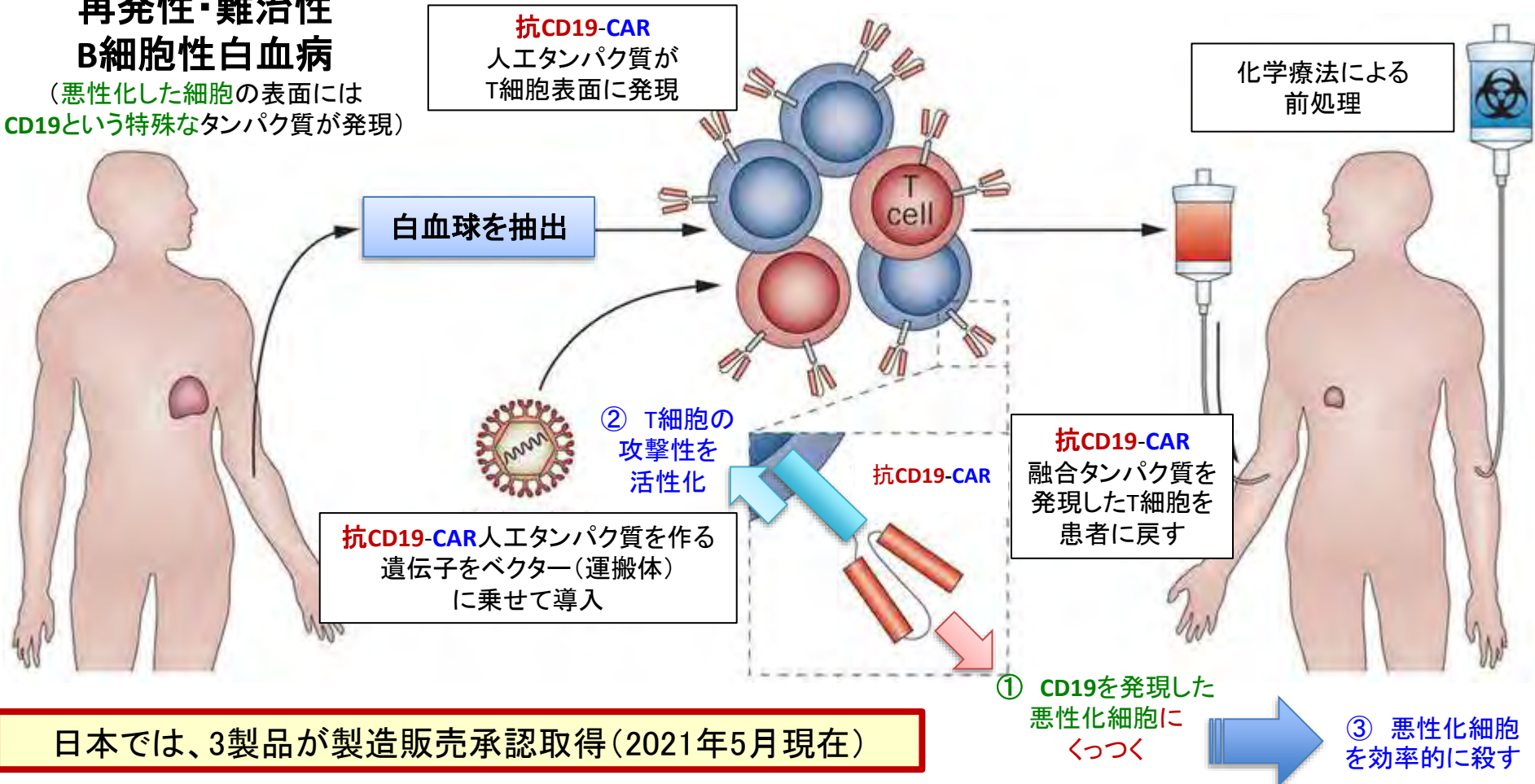
社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための**倫理的・社会的妥当性**や**知財、経済性**といったイノベーション基盤となる知識の開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）

遺伝子を導入した細胞加工製品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、3製品が製造販売承認取得(2021年5月現在)

CAR-T療法の課題

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

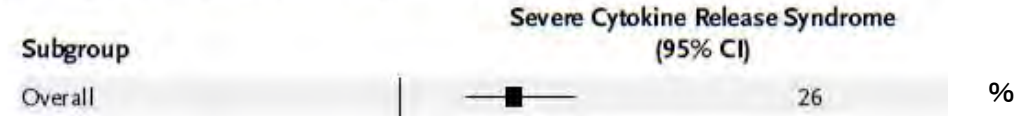
ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia

Jae H. Park, M.D., Isabelle Rivière, Ph.D., Mithal Gonen, Ph.D.,
 Xiuyan Wang, Ph.D., Brigitte Sénéchal, Ph.D., Kevin J. Curran, M.D.,
 Craig Sauter, M.D., Yongzeng Wang, Ph.D., Bianca Santomasso, M.D., Ph.D.,
 Elena Mead, M.D., Mikhail Roshal, M.D., Peter Maslak, M.D.,
 Marco Davila, M.D., Ph.D., Renier J. Brentjens, M.D., Ph.D.,
 and Michel Sadelain, M.D., Ph.D.

副作用や再発が課題

A Subgroup Analysis of Severe Cytokine Release Syndrome



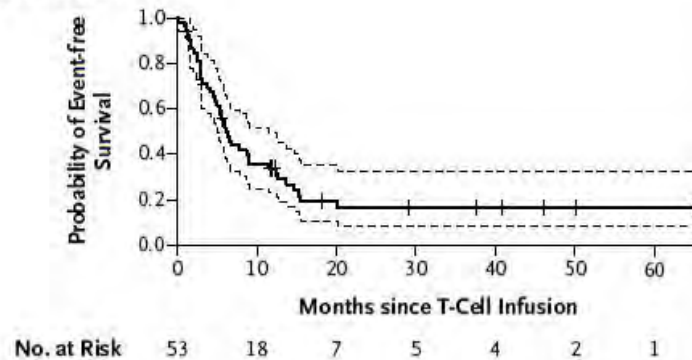
B Subgroup Analysis of Severe Neurotoxic Effects



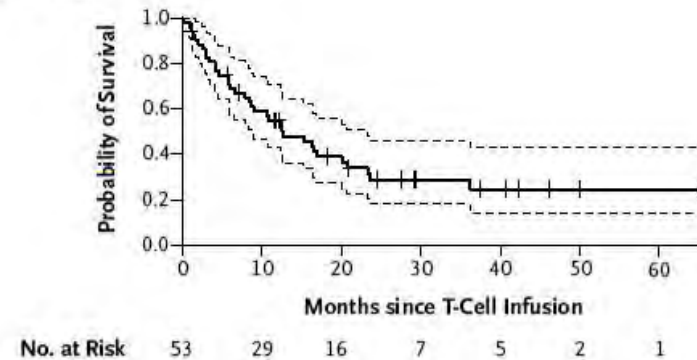
C Subgroup Analysis of Complete Remission



A Event-free Survival, All Patients



B Overall Survival, All Patients



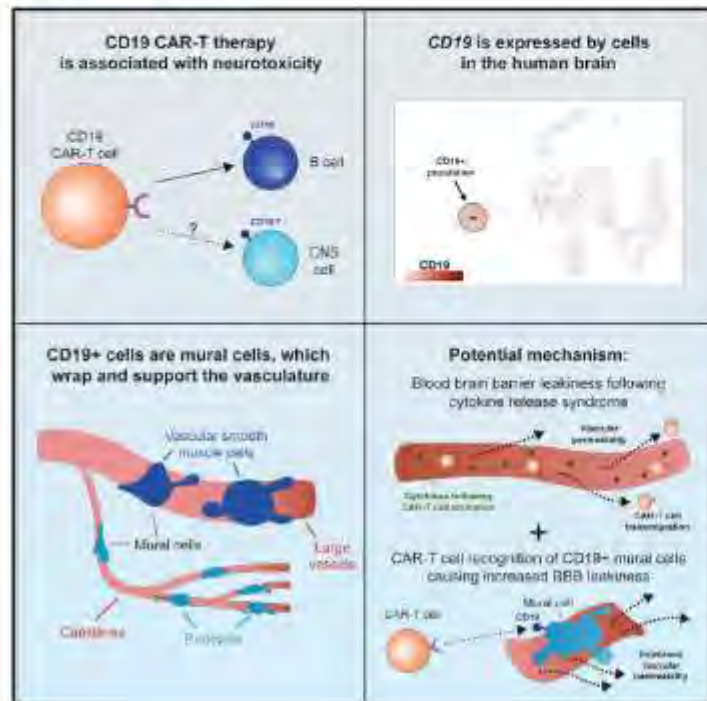
CAR-T療法の課題

副作用をいかに予測・回避するか？

Cell

Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies

Graphical Abstract



Parker et al., 2020, Cell 183, 126–142
October 1, 2020 © 2020 Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.022>

Authors

Kevin R. Parker, Denis Migliorini, Eric Perkey, ..., Howard Y. Chang, Avery D. Posey, Jr., Ansuman T. Satpathy

Correspondence

denis.migliorini@hcuge.ch (D.M.), satpathy@stanford.edu (A.T.S.)

In Brief

Single-cell RNA sequencing analysis shows that CD19, primarily considered as a B cell-specific surface antigen, is expressed in human brain mural cells that are critical for blood-brain-barrier integrity, suggesting that this cell population may contribute to the neurotoxicity of CD19-directed immunotherapy including CAR-T.

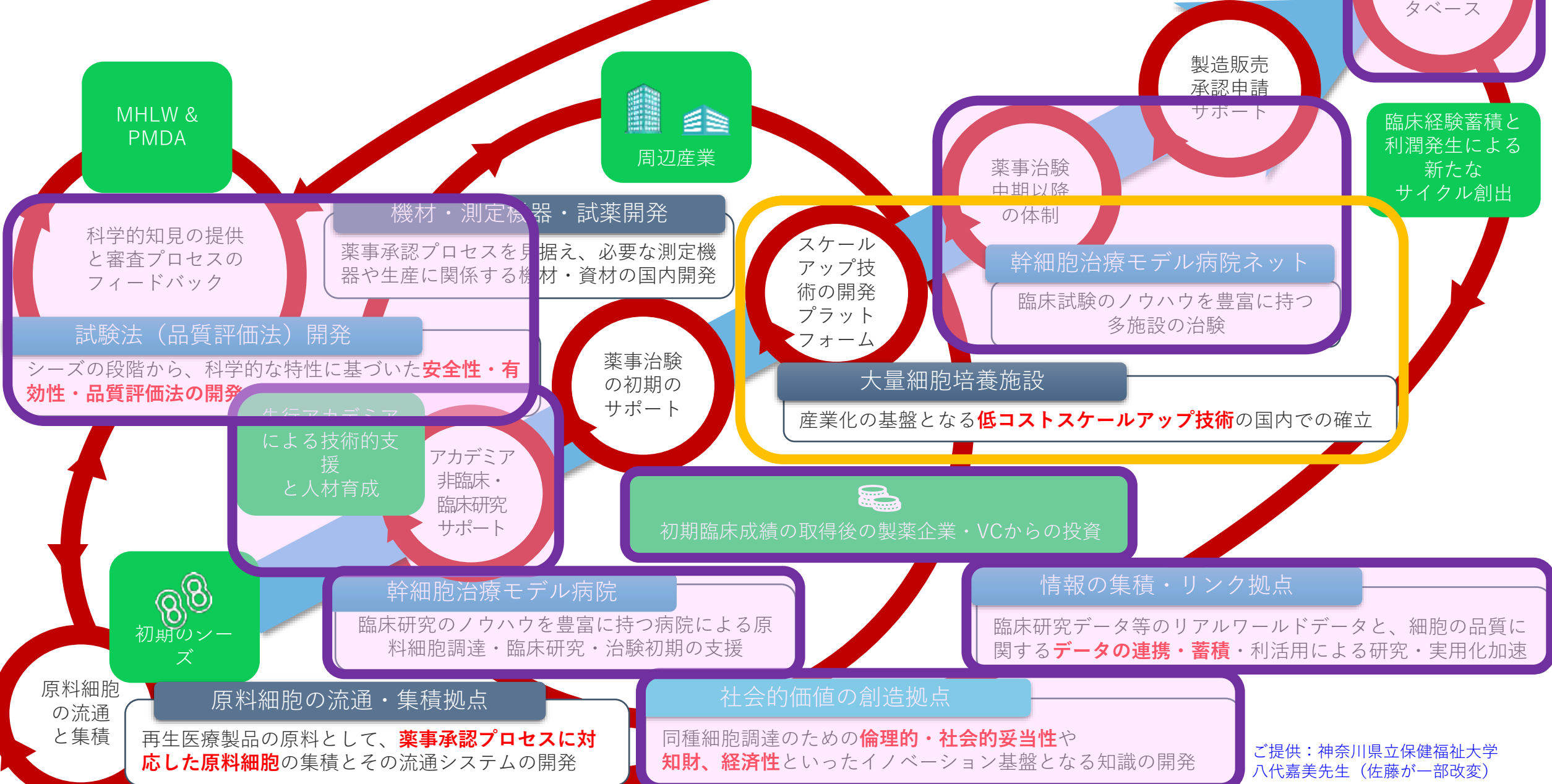
- ▶ ヒト脳にあるmural cells (壁細胞)は、血液脳関門のintegrityを保っているが、CD19を発現しており、このことがCAR-T療法での神経障害の発症に関与している。
- ▶ マウスではCD19の発現が低いので、非臨床試験での検証には限界がある



新たな知見を踏まえた
新規試験法や
新規動物モデルの開発
(=レギュラトリーサイエンス)が必要

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

周辺産業

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

製造販売承認申請サポート

薬事治験中期以降の体制

幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる低コストスケールアップ技術の国内での確立

薬事治験の初期のサポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

アカデミア非臨床・臨床研究サポート
による技術的支援と人材育成

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関するデータの連携・蓄積・利活用による研究・実用化加速

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための倫理的・社会的妥当性や知財、経済性といったイノベーション基盤となる知識の開発

初期のシーズ

原料細胞の流通と集積

原料細胞の流通・集積拠点
再生医療製品の原料として、薬事承認プロセスに対応した原料細胞の集積とその流通システムの開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生 (佐藤が一部改変)

Q1: **スケールアップ技術**に必要なものは何か？

再生医療等製品（細胞加工製品）の製造工程の変更に伴う
品質の**同等性／同質性**

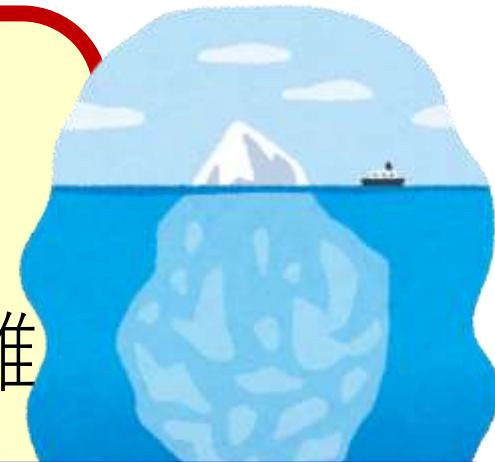
Q2: 品質の**同等性／同質性**に必要なものは何か？

再生医療等製品（細胞加工製品）の**必須品質特性（CQA）**

大きな問題

再生医療等製品（細胞加工製品）の場合、
すべてのCQAを同定することは極めて困難

CQAを「掘り当てる」ためのツールが必要



同等性／同質性の問題をの解決策となりうるもの

QbD (Quality by Design Approach)

**nature
biotechnology**

PERSPECTIVE

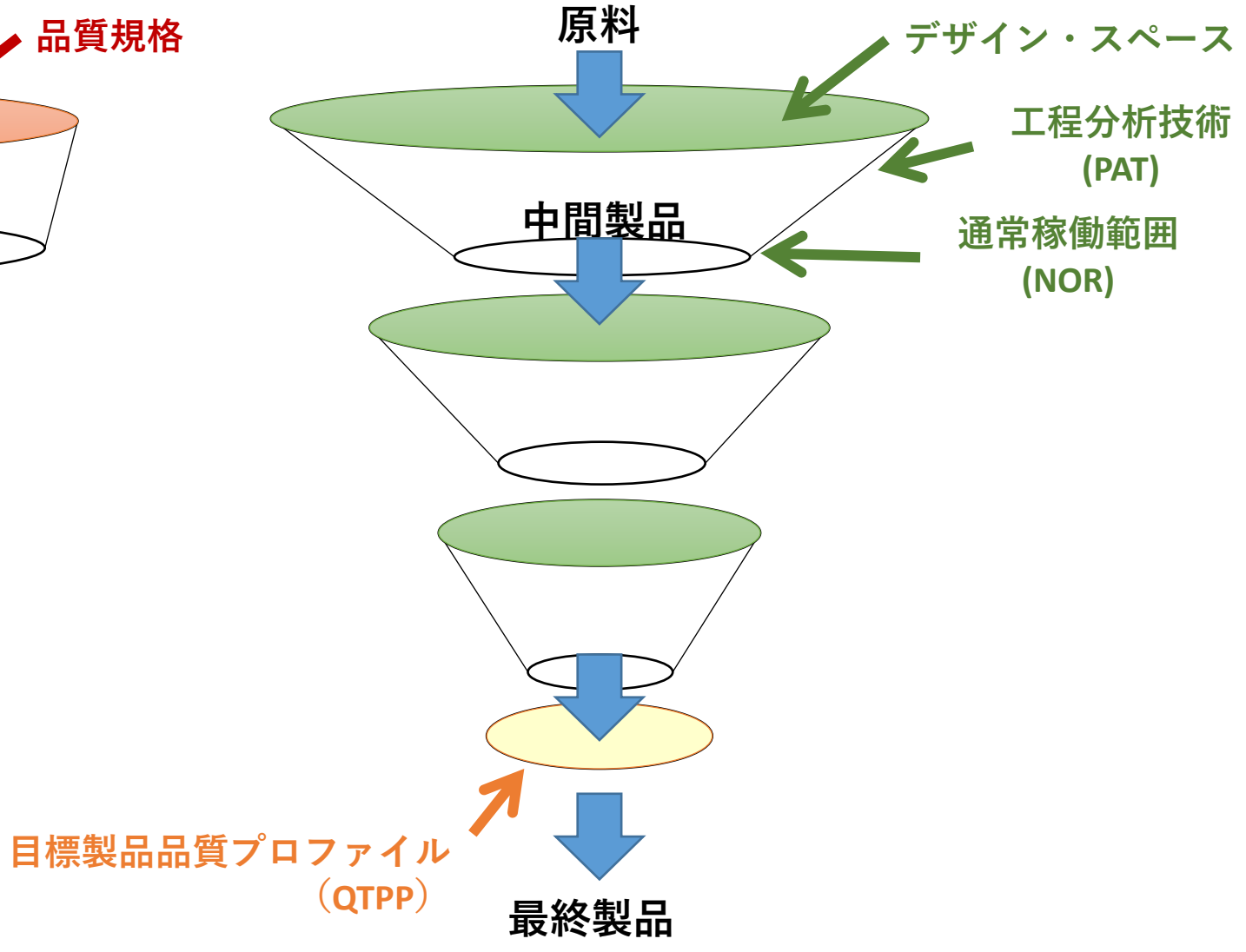
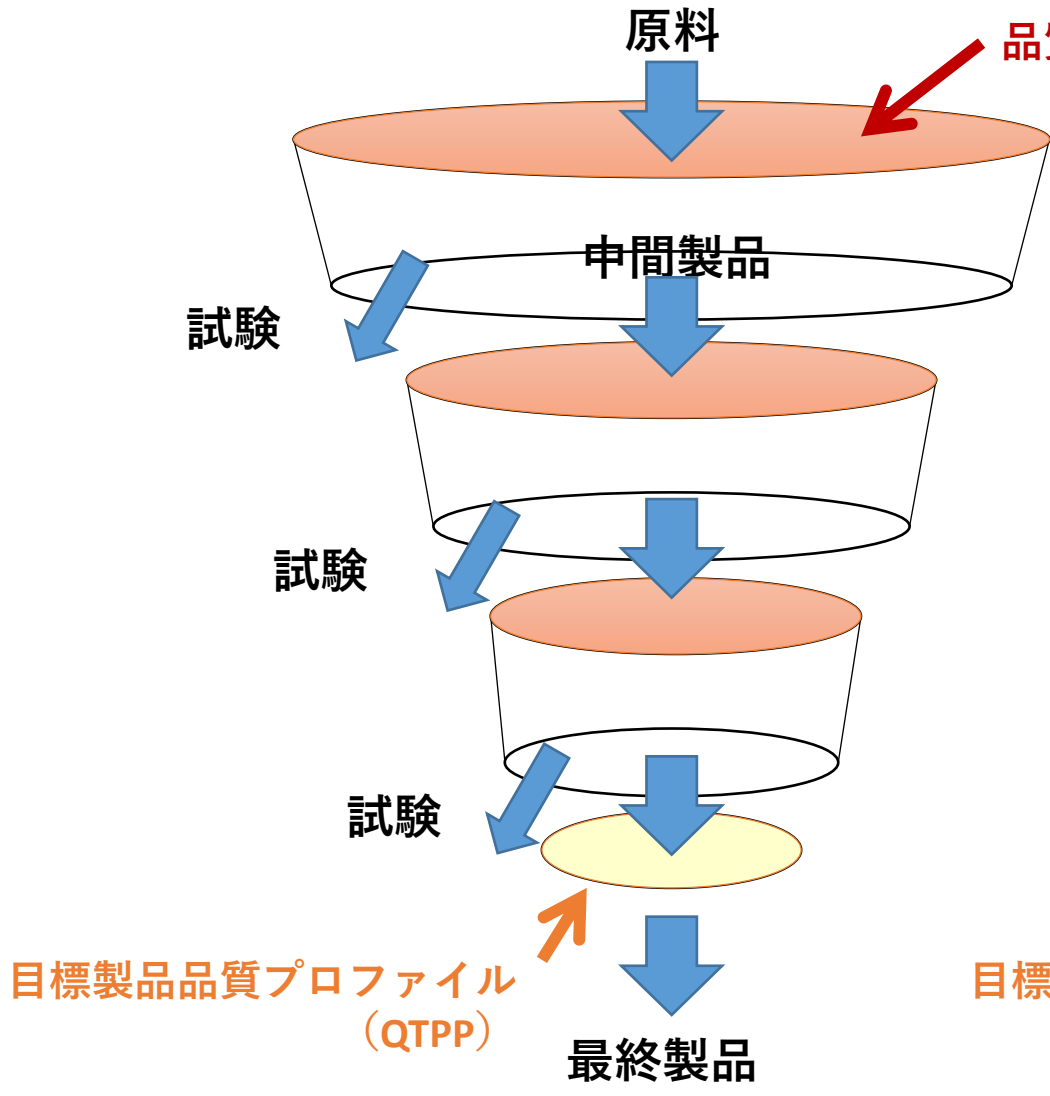
Quality cell therapy manufacturing by design

Yonatan Y Lipsitz¹, Nicholas E Timmins² & Peter W Zandstra¹⁻⁴

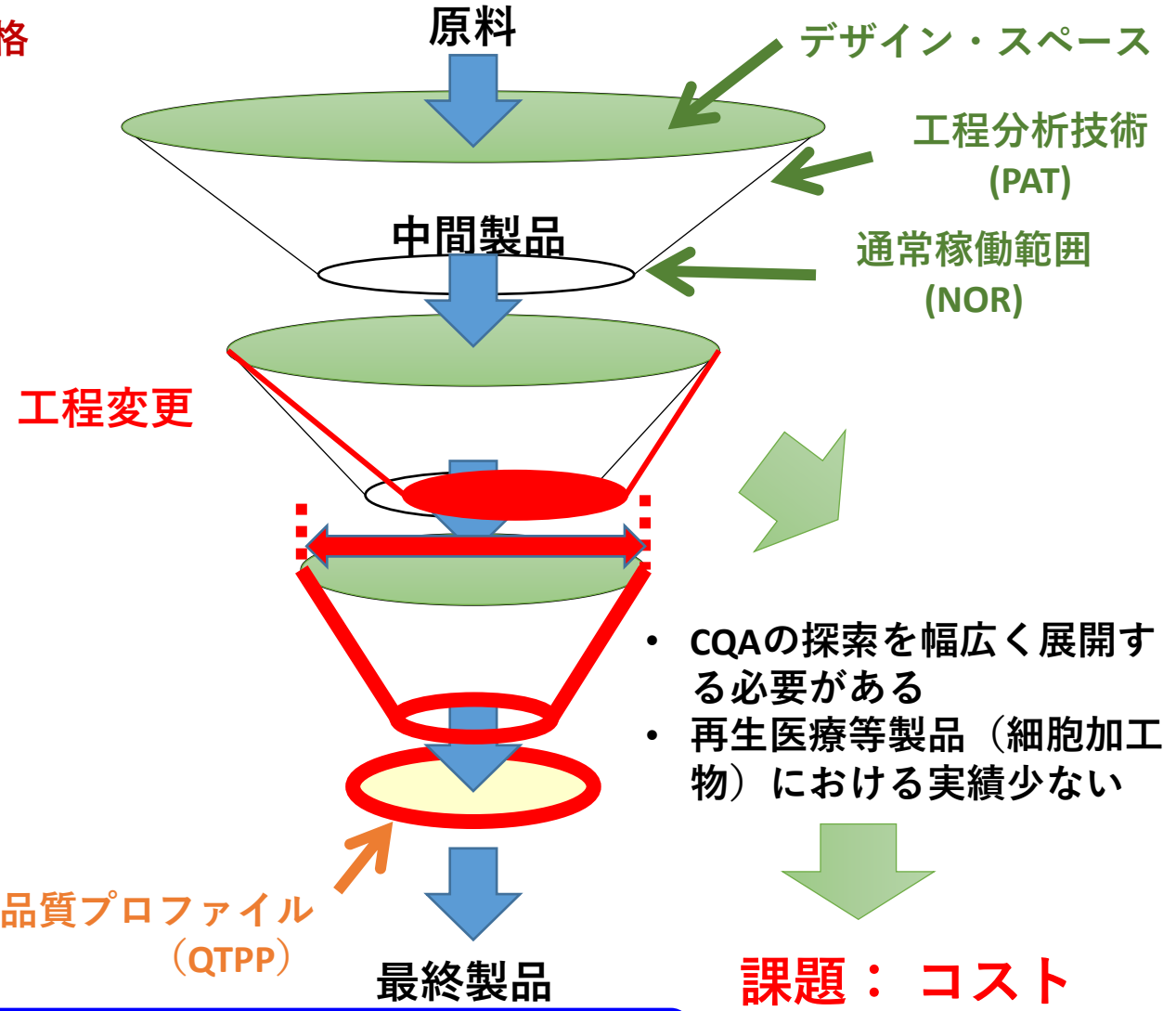
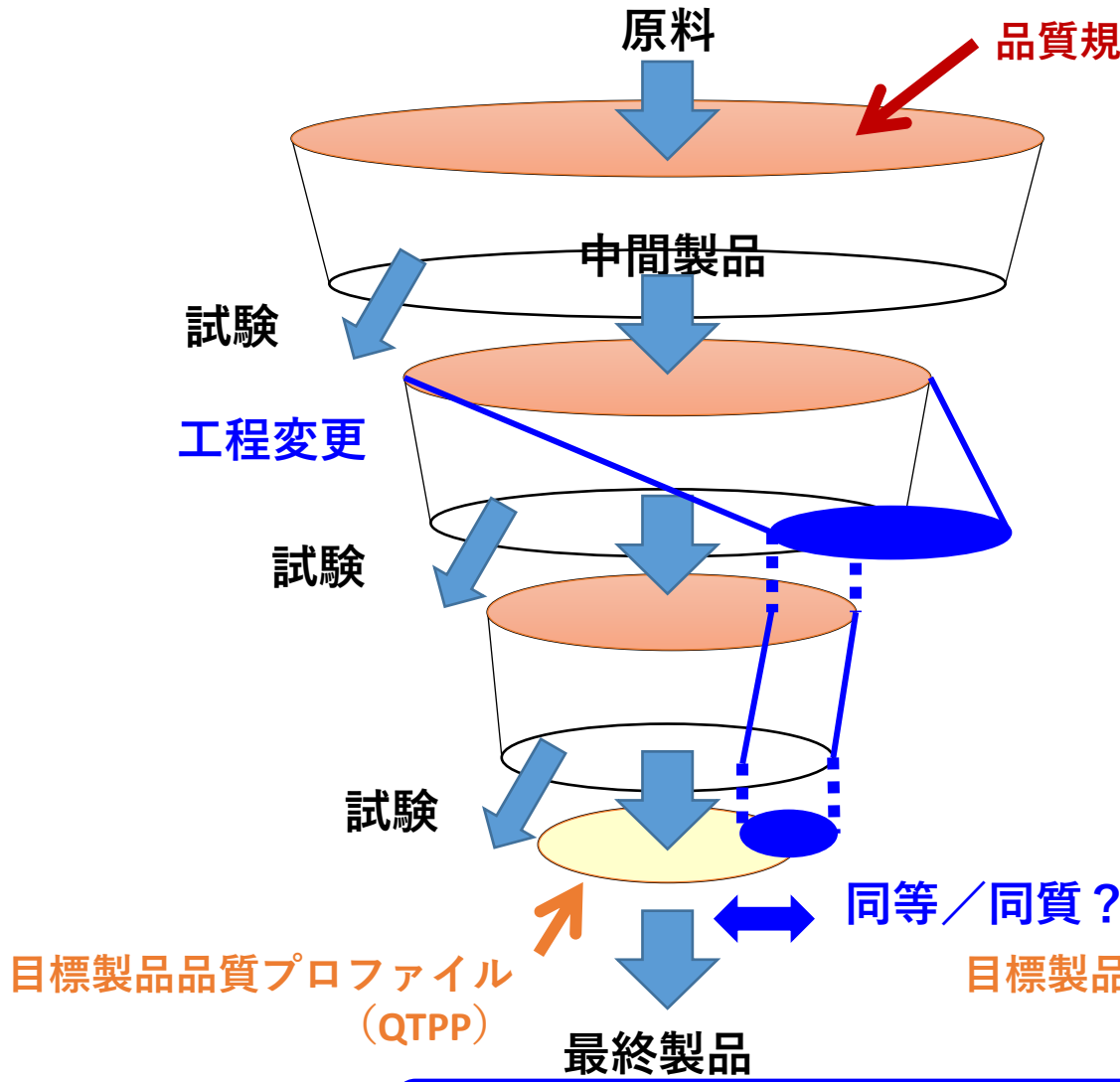
Transplantation of live cells as therapeutic agents is poised to offer new treatment options for a wide range of acute and chronic diseases. However, the biological complexity of cells has hampered the translation of laboratory-scale experiments into industrial processes for reliable, cost-effective manufacturing of cell-based therapies. We argue here that a solution to this challenge is to design cell manufacturing processes according to quality-by-design (QbD) principles. QbD integrates scientific knowledge and risk analysis into manufacturing process development and is already being adopted by the biopharmaceutical industry. Many opportunities to incorporate QbD into cell therapy manufacturing exist, although further technology development is required for full implementation. Linking measurable molecular and cellular characteristics of a cell population to final product quality through QbD is a crucial step in realizing the potential for cell therapies to transform healthcare.

In 2002, the US Food and Drug Administration (FDA) introduced the Pharmaceutical current good manufacturing practice (cGMP) Initiative to address inefficiencies and challenges in identifying the underlying cause of drug manufacturing failures, and in 2006, the International Conference on Harmonisation² outlined the QbD framework, a systematic approach to process and product management based on scientific knowledge and risk assessment. Today, following the widespread adoption of QbD by manufacturers of small-molecule pharmaceuticals, biopharmaceutical manufacturers are now increasingly implementing QbD principles in their processes³. Although some regulatory agencies, such as Health Canada, currently accept QbD-based submissions only for well-characterized chemical and biological drugs, application of QbD to cell-based therapies would greatly improve process and product understanding and outcomes. Indeed, the biological complexity of CTPs is what makes the iterative philosophy of QbD especially relevant to this therapeutic modality and indeed critical to the success of the CTP industry.

QbT (Quality by Testing, 従来の品質管理) vs. QbD (Quality by Design)



QbT (Quality by Testing, 従来の品質管理) vs. QbD (Quality by Design)



CQAを「掘り当てる」ためのツールが必要

課題：コスト & 実現可能性

AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業）



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

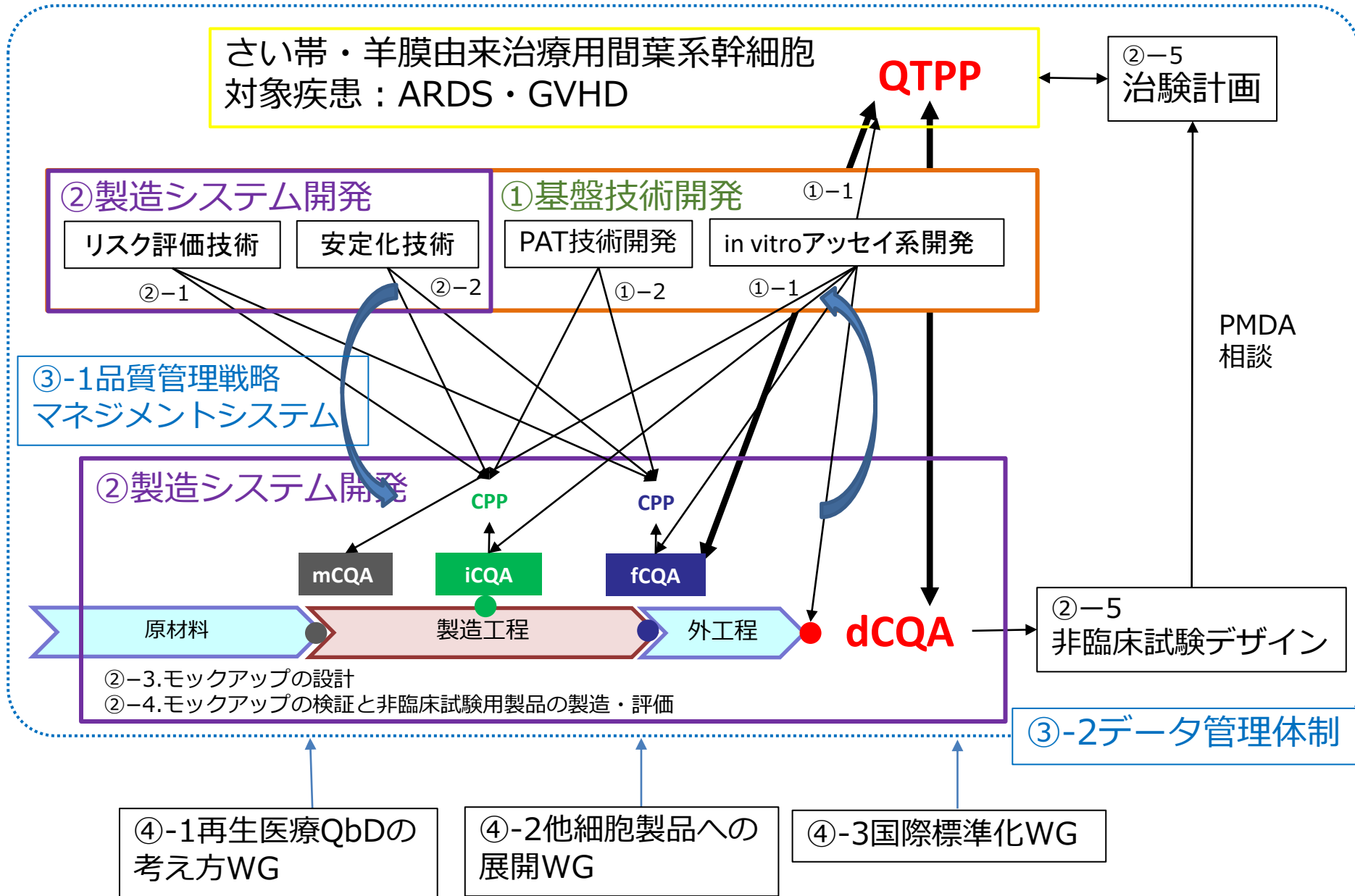
期間:2020.11-2025.3

ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成

Establishment of QbD-based control strategy and **A**dvanced **C**ore **E**cology in cell manufacturing (**ACE** in cell manufacturing)

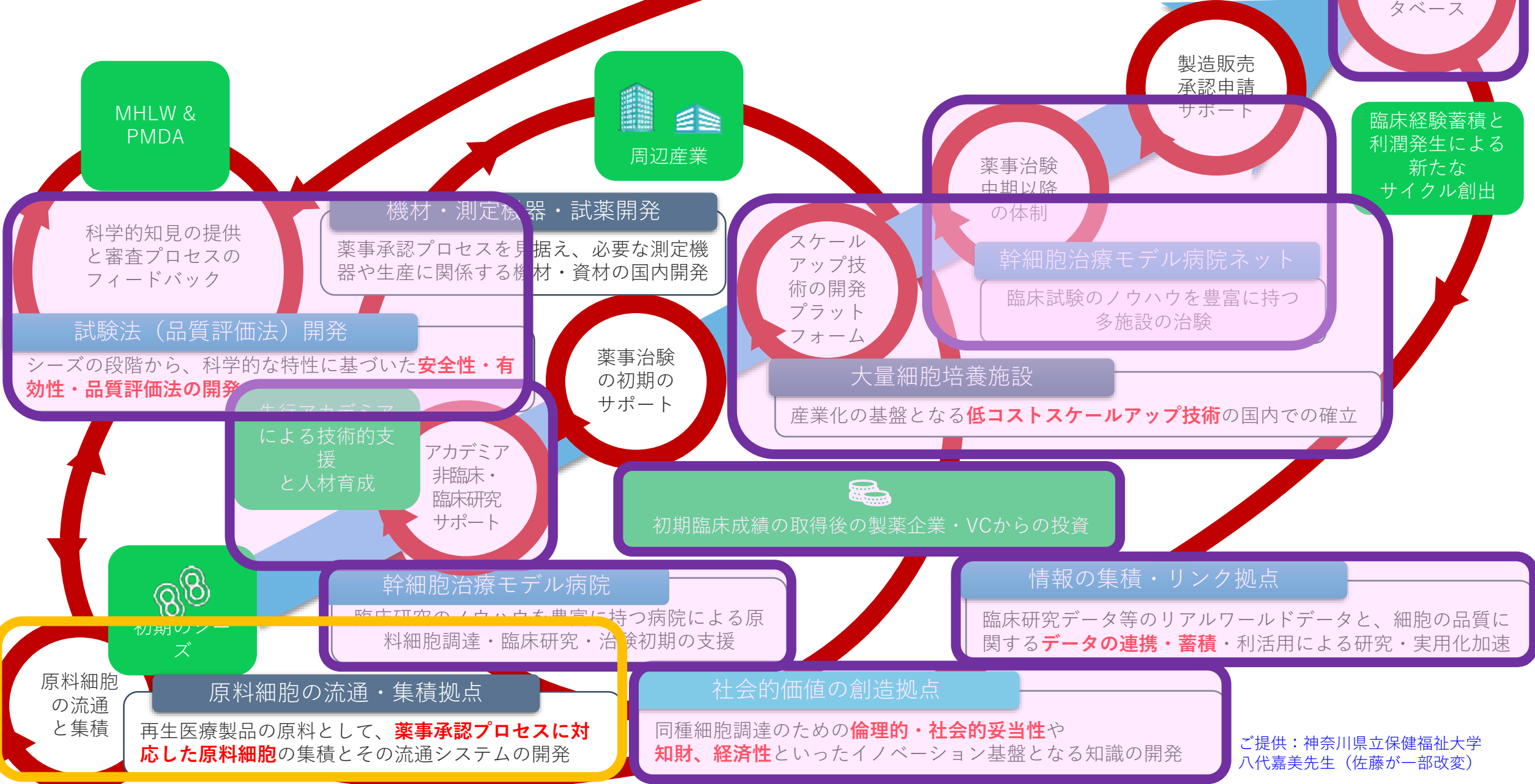


研究項目内容



再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



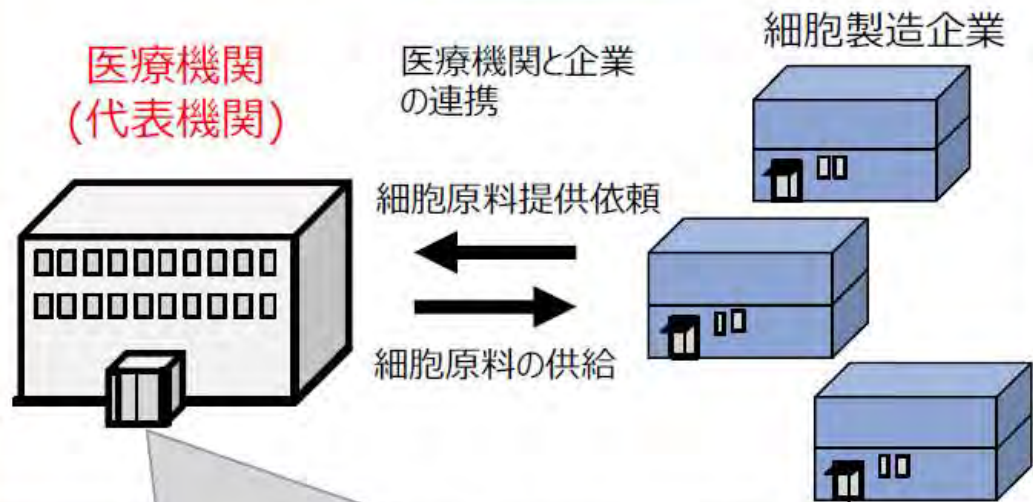
ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生 (佐藤が一部改変)

国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業 (2018-2020度)

安定供給実現に向けた検討委員会：各領域の有識者により構成

モデル事業A

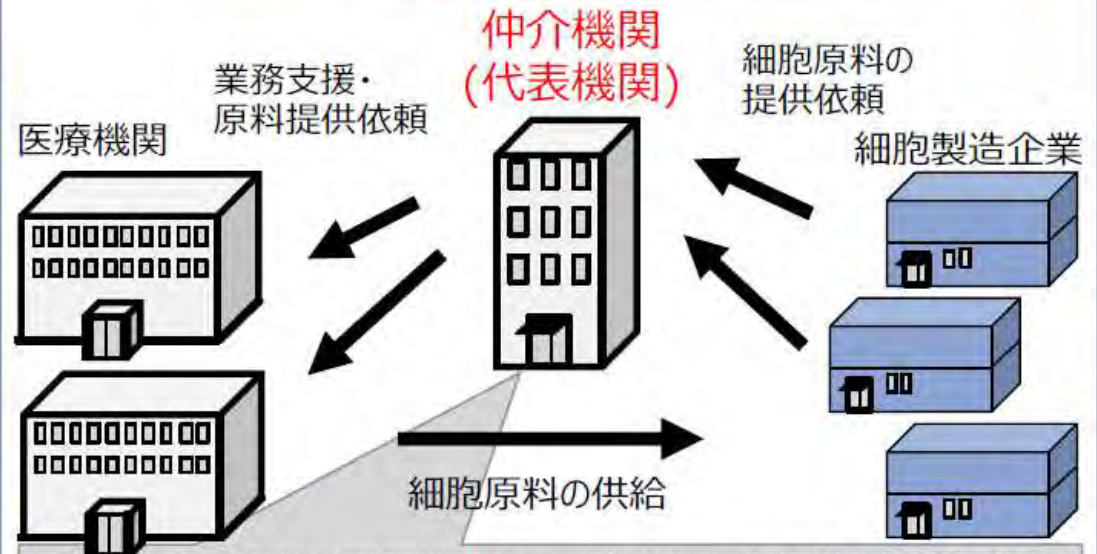
医療機関が企業へ細胞原料を供給する体制の構築



実証内容：医療機関内の協力体制構築、商用利用可能なICの整備、倫理審査体制、長期の情報管理、原料供給実費の算定、標準作業手順書による工程管理、自立運営体制構築、企業への原料供給実証など

モデル事業B

医療機関を支援し、企業への原料供給を仲介する供給体制の構築



実証内容：複数の医療機関のニーズに沿った支援体制構築（IC整備、倫理審査支援、長期の情報管理、原料輸送手配など）、複数の企業への対応、自立運営体制構築、企業への原料供給実証など

ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給実現に向けた検討委員会 （2018-2020度）



1. ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンスについて
2. 採取機関、仲介機関の機能
3. 情報管理体制
4. ヒト細胞原料の産業利用における審議
5. IC（インフォームド・コンセント）の実施、取得体制
6. 社会的受容性の確保
7. 参考資料（臍帯血の取扱い及び採血に係る健康被害の補償に関する通知等）

附属資料

「産業利用可能なヒト（同種）体性幹細胞原料の提供同意取得のための説明文書・同意文書」の参考例

ヒト（同種）細胞原料供給に係るガイダンス（第2版）

2021年3月

経済産業省

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生 (佐藤が一部改変)

原料調達における規制上の壁（例：ヒト細胞組織原料のドナー検査）



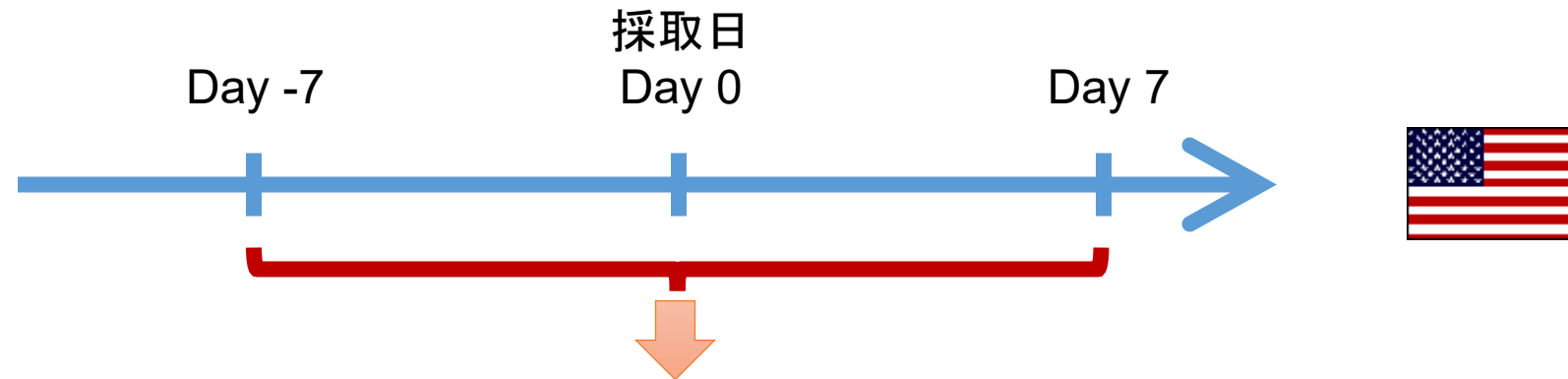
21 CFR (Code of Federal Regulations Title 21)

Part 1271 Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products

Section 1271.80 What are the general requirements for donor testing?

- (b) Timing of specimen collection. You must collect the donor specimen for testing at the time of recovery of cells or tissue from the donor; **or** up to 7 days before or after recovery, except:
 - (1) For donors of peripheral blood stem/progenitor cells, bone marrow (if not excepted under 1271.3(d)(4)), or oocytes, you may collect the donor specimen for testing up to 30 days before recovery; or
 - (2) In the case of a repeat semen donor from whom a specimen has already been collected and tested, and for whom retesting is required under 1271.85(d), you are not required to collect a donor specimen at the time of each donation.

原料調達における規制上の壁（例：ヒト細胞組織原料のドナー検査）



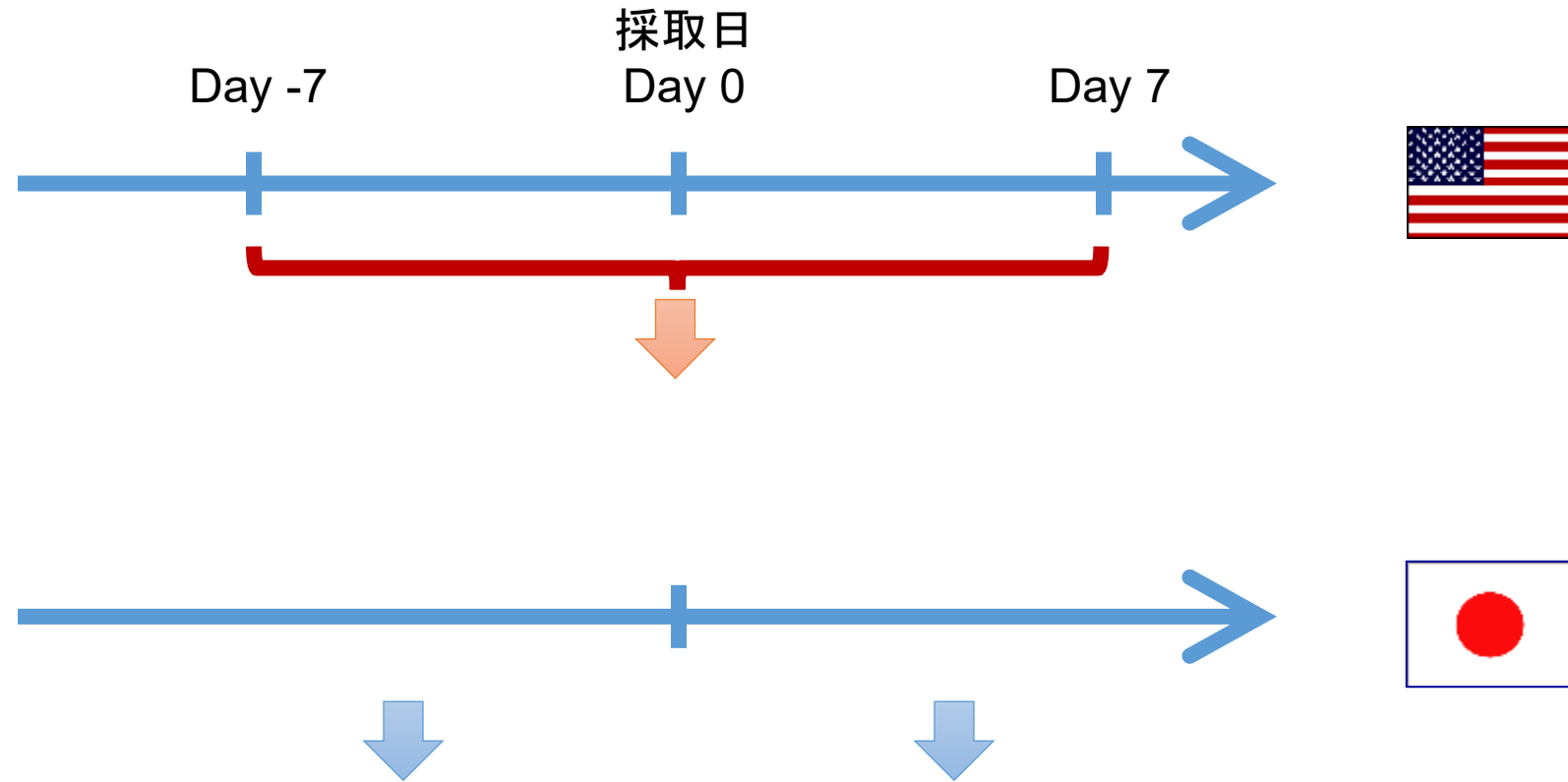
原料調達における規制上の壁（例：ヒト細胞組織原料のドナー検査）



厚生労働省告示第375号「生物由来原料基準」

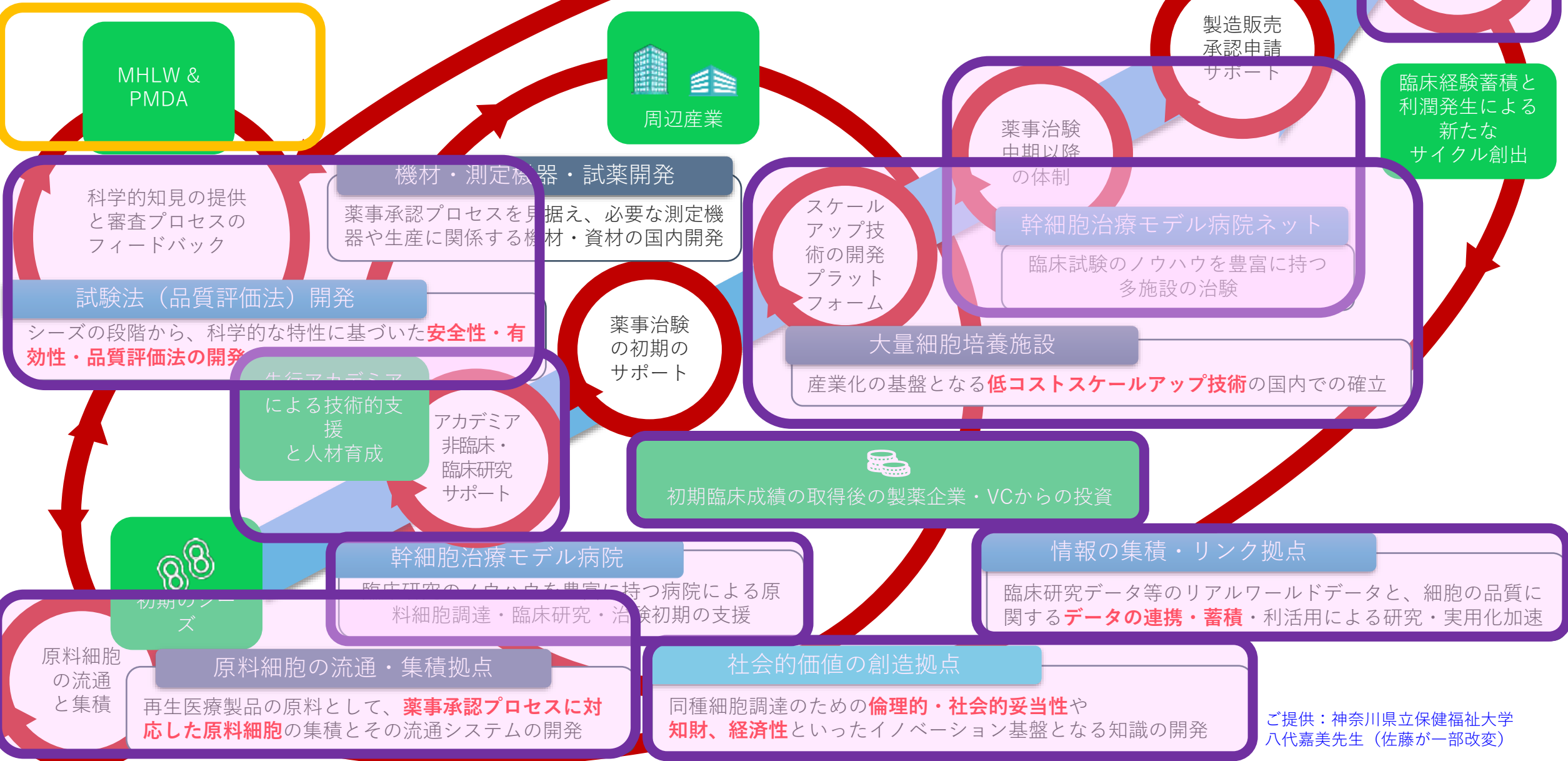
- ア ヒト細胞組織原料等を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。
- イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。
- ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査が適切な時期に行われている等ウィンドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。
- エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。

原料調達における規制上の壁（例：ヒト細胞組織原料のドナー検査）



再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



MHLW & PMDA

周辺産業

市販後調査データベース

臨床経験蓄積と利潤発生による新たなサイクル創出

製造販売承認申請サポート

薬事治験中期以降の体制

幹細胞治療モデル病院ネット
臨床試験のノウハウを豊富に持つ多施設の治験

スケールアップ技術の開発プラットフォーム

大量細胞培養施設
産業化の基盤となる低コストスケールアップ技術の国内での確立

薬事治験の初期のサポート

初期臨床成績の取得後の製薬企業・VCからの投資

生行アカデミアによる技術的支援と人材育成
アカデミア非臨床・臨床研究サポート

情報の集積・リンク拠点
臨床研究データ等のリアルワールドデータと、細胞の品質に関するデータの連携・蓄積・利活用による研究・実用化加速

幹細胞治療モデル病院
臨床研究のノウハウを豊富に持つ病院による原料細胞調達・臨床研究・治験初期の支援

社会的価値の創造拠点
同種細胞調達のための倫理的・社会的妥当性や知財、経済性といったイノベーション基盤となる知識の開発

原料細胞の流通と集積
再生医療製品の原料として、薬事承認プロセスに対応した原料細胞の集積とその流通システムの開発

ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生（佐藤が一部改変）



『再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』
(略称:再生医療推進法)



医事トラック

臨床研究

自由診療

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』
(略称:再生医療等安全性確保法)

- 再生医療等をリスクに基づき分類
- 細胞加工の外部委託を可能に



安全な再生医療等を迅速かつ円滑に

薬事トラック

製造販売

『医薬品、医療機器等の品質、有効性、安全性の確保等に関する法律』
(略称:薬機法)

- 「再生医療等製品」を新たに定義
- 条件及び期限付承認制度の導入



多くの再生医療等製品をより早く



薬機法

再生医療等製品

- 遺伝子治療用製品
- ヒト細胞加工製品
- 動物細胞加工製品

医師法・医療法

患者の体内で細胞に遺伝子を改変する
遺伝子治療 (*in vivo* 遺伝子治療)

特定細胞加工物
(遺伝子改変細胞も含む)

を用いた再生医療等

再生医療等安全性確保法

細胞加工物

再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ (2020年度～)



検討課題① 「遺伝子治療に対する法的枠組み」について

【現行の制度】

- いわゆる遺伝子治療については、細胞加工物を用いるもの（いわゆるex vivo 遺伝子治療）は、法の対象である一方、細胞加工物を用いないもの（いわゆるin vivo 遺伝子治療）は、法の対象外。

※ 一方、医薬品医療機器等法においては、in vivo 遺伝子治療製品もex vivo 遺伝子治療製品とともに「再生医療等製品」として規制の対象。

- 診療として行われるin vivo 遺伝子治療には、特段の規制がかかっていない。

※ 臨床研究として行うin vivo 遺伝子治療は、臨床研究法及び遺伝子治療等臨床研究に関する指針の対象。

【具体的な課題例】

- in vivo 遺伝子治療には、ex vivo 遺伝子治療と同様のリスクがあると考えられる。
- 一方で、細胞加工物とベクターの製造管理や品質管理の手法等には相違がある。

【対応の方向性】

- in vivo 遺伝子治療については、診療として行われる場合を含め、何らかの法的枠組みを設ける方向で検討すべき。

- 法的枠組みの対象とする技術の範囲、当該医療の提供にあたって求める手続、使用するウイルスベクター等の安全性確保対策などの具体的な内容については、専門家（WG・研究班）による議論が必要。

- 現在の再生医療等安全性確保法が細胞加工物を用いた医療技術を対象とする一方で、in vivo 遺伝子治療は細胞加工物を用いる医療技術ではないことから、同法の枠組みを単純に活用できないことには留意が必要。

再生医療等安全性確保法の見直しに係るワーキンググループ (2020年度～)



検討課題② 「リスク分類・適用除外範囲等」について

【現行の制度】

- 再生医療等技術をリスクに応じて第1種から第3種に分類し、各分類に応じた手続を課しているが、法施行後、当該リスクの程度等が明らかとなってきた。
※ 第1種：人の生命及び健康に与える影響が明らかでない又は相当な注意をしても人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある
第2種：相当な注意をしても人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある 第3種：第1種及び第2種以外
- 薬事承認された再生医療等製品のみを薬事承認の内容に従い用いる医療技術や、輸血、造血幹細胞移植、生殖細胞を用いる医療技術（ES細胞を用いるものを除く）は、法の適用対象から除外されている。
- 一方、薬事承認を受けた医療機器で製造された特定細胞加工物を用いる再生医療等技術や、保険適用された再生医療等技術は、法が適用される。

【具体的な課題例】

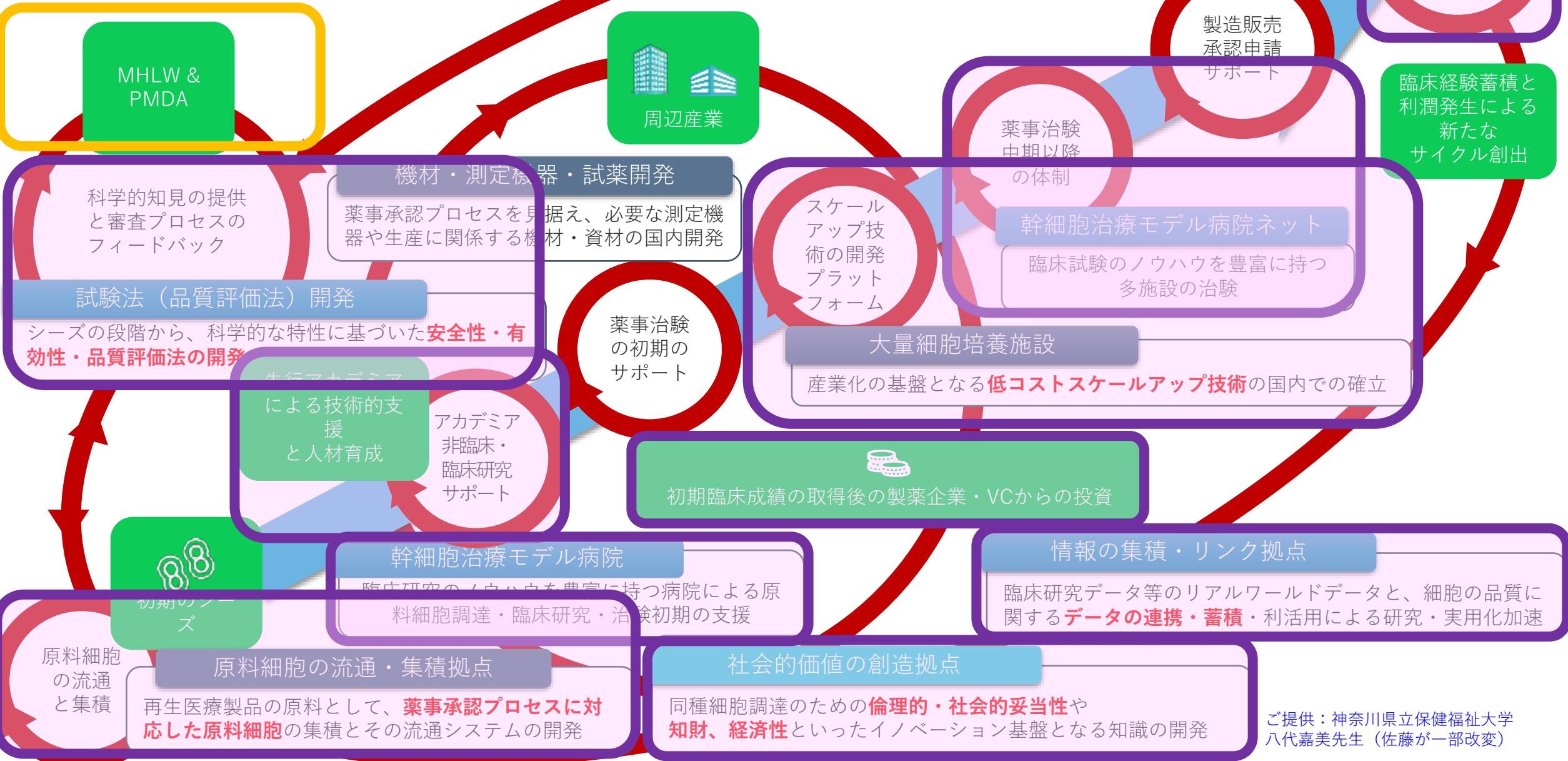
- 明らかになってきたリスクや、二重規制を避ける観点から、適用除外範囲やリスク分類を見直すことについて、専門的な検討が必要。

【対応の方向性】

- これまで得られた知見や法の運用状況を踏まえて、適用範囲・リスク分類が適切であるか等について、リスクと手続負担等を比較衡量しつつ、専門的な見地（WG・研究班）から、検討が必要。
- 細胞の種類や投与部位・投与方法等によるリスク要因、細胞の入手方法や特性細胞加工物の製造方法等を踏まえて、特に以下に示す医療技術のリスク等について検討すべき。
 - ・ 薬事承認された医療機器を用いて製造される特定細胞加工物を用いた再生医療等技術について、薬事承認の示す対象疾病や使用方法の範囲内で用いる場合のリスク。
 - ・ 薬事承認された医療機器を用いて製造される特定細胞加工物のうち上記以外のものや、承認された医療機器を用いずに製造されるPRPを用いた再生医療技術のリスクや有効性。
 - ・ 保険収載された再生医療等技術についてのリスク。
 - ・ 第一種に分類される他家細胞を用いた医療技術等についてのリスク。

再生医療を患者まで届けるための基盤

シーズを社会へと送り出す基盤の構築と蓄積したノウハウの循環



ご提供：神奈川県立保健福祉大学 八代嘉美先生 (佐藤が一部改変)

再生医療等製品に係るコストの特徴

低分子 医薬品	再生医療等 製品	再生医療等製品に係るコストの特徴			
		原材料	製造	品質検査	物流
1ロット数万～ 数十万錠。生活 習慣病など患者 数が多い疾患が 対象。長期間投 与	1ロットの製造量 が限定される（1 ロット:1～数百）。 患者数が少ない疾 患が対象。単回 ～少ない投与・移 植回数	製造量が限定され るため原材料費が 割高となる	自動化・大量生産 が難しい。スケール メリットが得にくい。 製造施設・設備機 器の転用が極めて 困難	ロット単位で実施 する検査費（無菌 性、安定性等）を 少ない単位で負担	高額で特殊（拡散 防止、温度管理） な物流コストを患者 毎（1投与・移植 毎）に負担
滅菌可能	滅菌不可能。 混入・拡散防止の 必要性	無菌性が担保され た原材料のコスト高	清浄度の高い特別 な施設を設置・維 持管理するコスト。 混入防止に配慮 した専用スペースで の製造	無菌性を確認する 試験コスト	拡散防止に配慮 した特別な輸送に 掛かるコスト
化学物質	生細胞・遺伝子	生物由来材料の 高いコスト（自家 以外）	生きたものを製造 するため、24時間/ 週7日の管理が必 要となりコスト増 （人件費含め）	定期的に安全性等 を確認する生物 試験は概して高額。 厳格な温度管理	凍結・低温下等、 温度の維持・管理 下での輸送に掛か るコスト
化合物特許	複数の知財・技術 ライセンス料	iPS細胞、CAR等	分化方法 遺伝子編集 （クリスパー等）、 ベクター、凍結剤	—	—

再生医療等製品の価格算定について

“再生医療等製品は嚴重な製造工程管理・品質管理を要する等、生産の効率化が困難であり、従来の医薬品・医療機器とは製造や流通のコスト構造が大きく異なるため、**既存の算定方式の考え方では多様な再生医療等製品の特殊性を適切に反映できていない**”

再生医療・細胞治療 (& 遺伝子治療) のちから



<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>

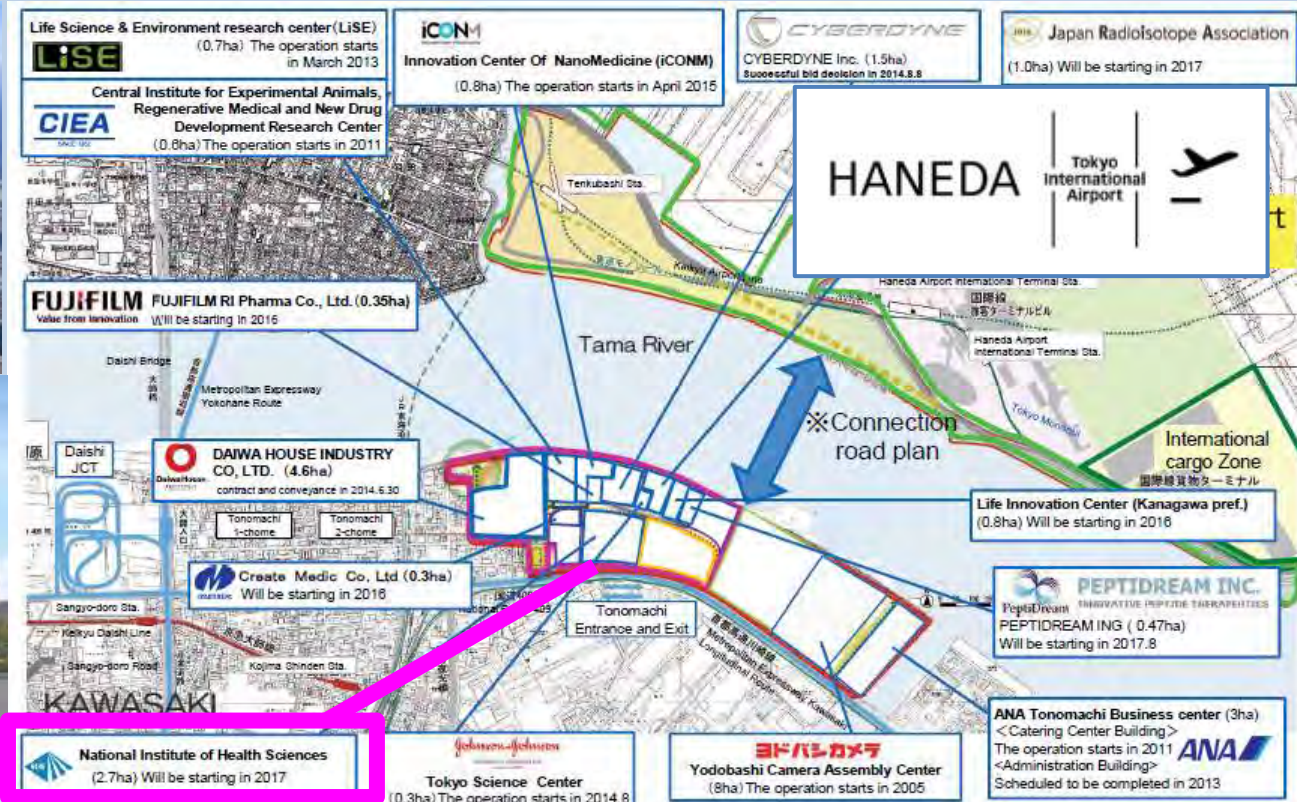
ご清聴ありがとうございました！

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



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