



令和4年3月17日
Web開催

第21回日本再生医療学会総会
シンポジウム 17 公式英文誌 *Regenerative Therapy* の将来展望

SY-17-6 細胞加工製品に関する規制・レギュラトリーサイエンスの
発信媒体としての *Regenerative Therapy* 誌の役割

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

(一社)日本再生医療学会 理事

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
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。

細胞加工製品に関する規制・レギュラトリーサイエンスの発信媒体 としてのRegenerative Therapy誌の役割

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部
佐藤 陽治

筆頭演者は、過去1年間(1月～12月)において、
本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。



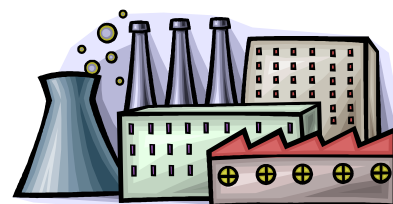
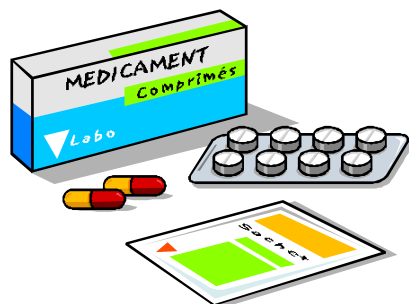
「レギュラトリーサイエンス」とは？

『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、

根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、

科学技術の成果を人と社会との調和の上で

最も望ましい姿に調整するための科学』

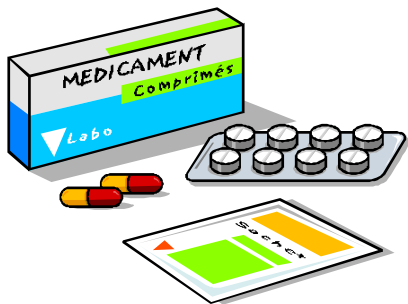


“Regulatory Science”



...is the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of all FDA-regulated products.

FDAが所管するあらゆる製品に関し、その**安全性、有効性、品質、性能を評価するための新しい手段、標準、手法を開発する科学**



なぜ先端医療の開発にレギュラトリーサイエンスが必要なのか？

- 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評価法の開発が追いついていない
⇒新しいタイプの製品が登場しても、その「安全性」「有効性」「品質」を評価する方法がない
(例:再生医療、遺伝子治療、核酸医薬、ナノマテリアル、手術ロボット、治療用アプリ)
- 技術の進歩により新しいタイプの分析ツールが開発されても、医薬品の評価法として使えるのかどうか分からない
⇒新しいタイプの分析ツールを医薬品評価に用いた時の「能力」と「限界」が分からない
(例:次世代シーケンサー、クライオ電子顕微鏡、シングルセルmRNA解析技術、人工知能)

Regulatory Science ⇒製品の評価法の開発とバリデーション(検証)

先端医療の実現化で重要なこと

有効性・安全性の確保



先端的医療モダリティーの**品質の確保**

例：細胞加工製品，遺伝子治療用製品，核酸医薬，手術ロボット，治療用アプリ



「評価法の能力と限界を知る」

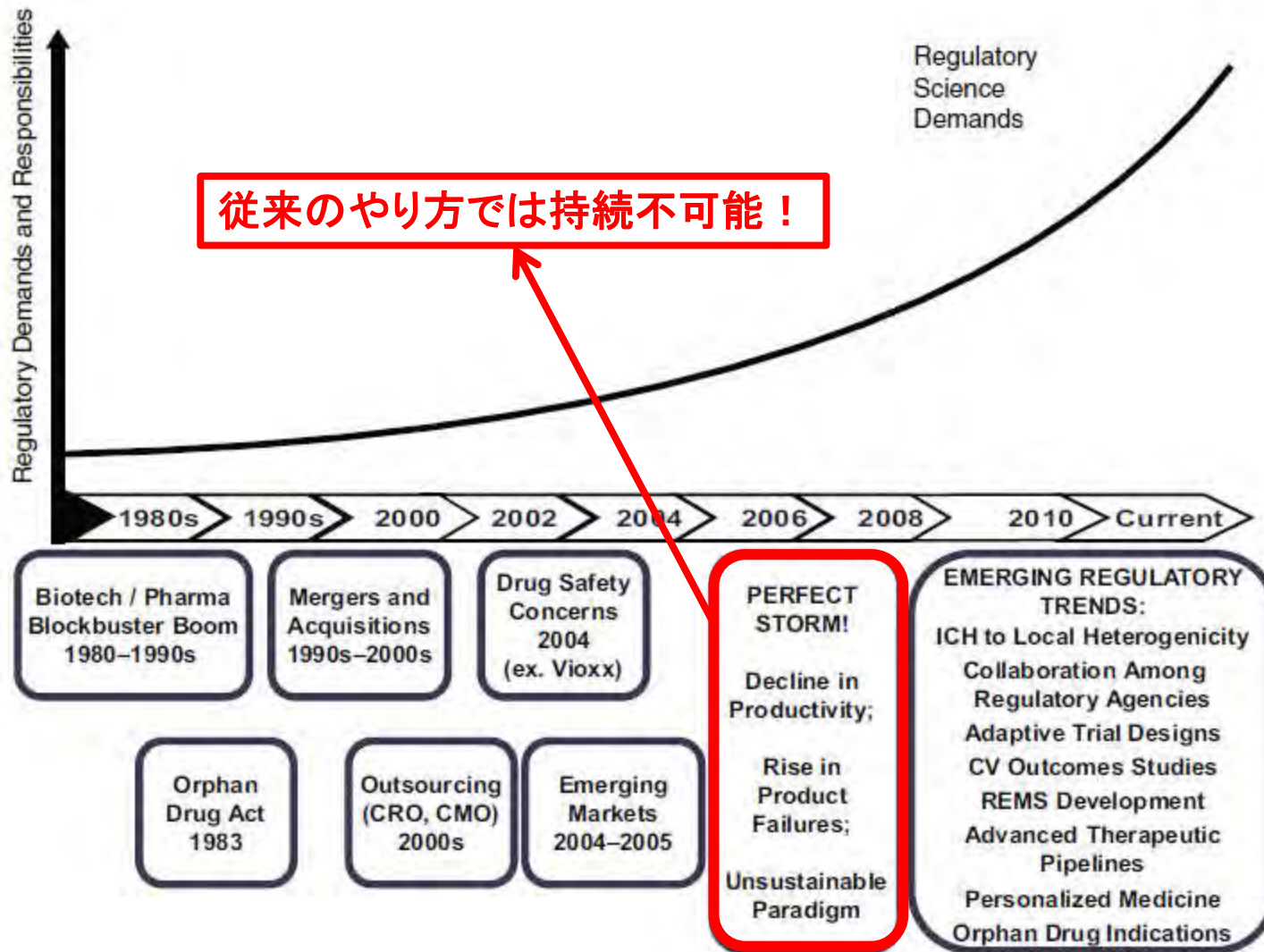


「評価ポイントのための評価法を探す・作る」



「新しい製品の新しい評価ポイントを探る」

レギュラトリーサイエンス（評価科学）



http://www.nap.edu/nap-cgi/report.cgi?record_id=13283&type=pdfxsum

レギュラトリーサイエンス → 臨床適用に関する科学的合理性の提示による新規製品実用化促進の期待
 → レギュラトリーサイエンスの成果に関する需要は高まると予想される



News:

More regulatory science: FDA chief

Posted by [Bob Grant](#)

[Entry posted at 17th September 2009 04:58 PM GMT]

[View comments\(4\)](#) | [Comment on this news story](#)

The US must bolster study on how to best craft regulations that bring drugs, medical devices and vaccines to market, the commissioner of the US Food and Drug Administration stressed in a speech delivered yesterday (September 16th) in Philadelphia.

[Margaret Hamburg](#), the former New York City health commissioner who was named FDA commissioner earlier this year, was speaking at the annual Regulatory Affairs Professional Society conference to approximately 850 representatives from pharmaceutical companies, biotechs, and medical device manufacturers.

"Just as biomedical research has evolved in the past decades, regulatory science -- the science and tools we use to assess and evaluate product safety, efficacy, potency, quality and performance -- must also evolve," she said.

Hamburg added that too little attention and resources are paid to regulatory science as a discipline that can help the FDA protect and benefit American citizens. "Our efforts will be seriously compromised if we don't



LATEST NEWS

[Q&A: Is stem cell research misguided?](#)

[Mahlon Hoagland dies](#)

[Short-term stress stops cancer](#)

[2009 Nobel predictions go public](#)

[A cancerous melody](#)

[The young and the bold, funded](#)

[Late nights linked to Alzheimer's](#)

[HIV vax testers react to Thai trial](#)

[Nature to launch OA journal](#)

[Swine flu windfall](#)

[Centralize biolab oversight: GAO](#)



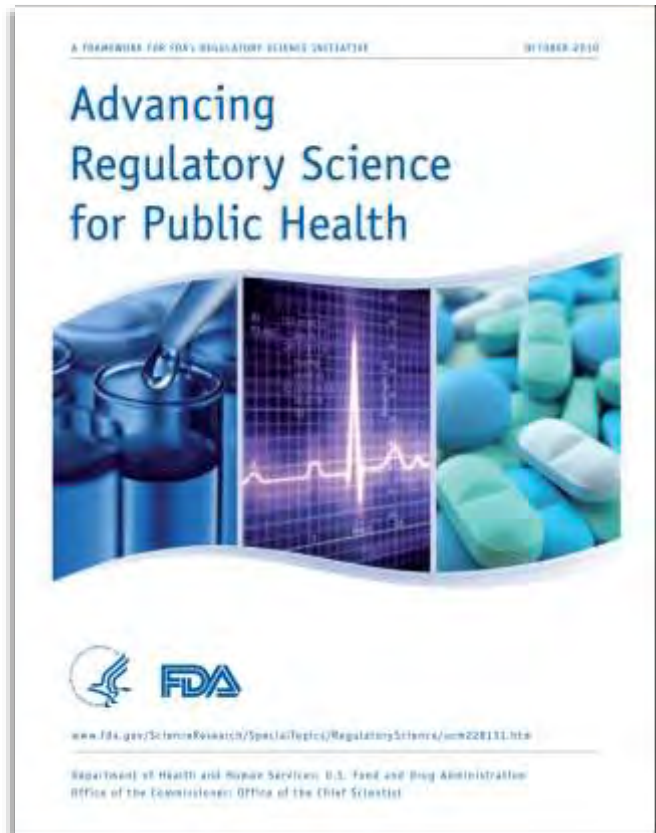
Advancing Regulatory Science

Moving Regulatory Science into the 21st Century

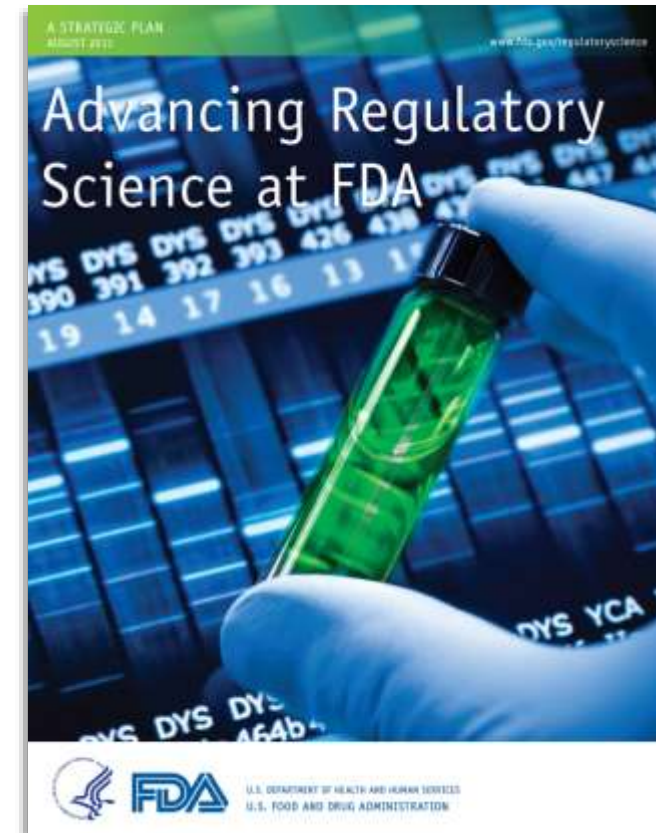


A Framework for FDA's Regulatory Science Initiative

Strategic Plan for Regulatory Science



Advancing Regulatory Science for Public Health (October 2010)



Advancing Regulatory Science at FDA: A Strategic Plan (August 2011)

健康・医療戦略推進法

(2014年5月成立)



「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」



第4期 科学技術基本計画でのレギュラトリーサイエンスの定義

「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」

➡ **実は現在、医療分野のレギュラトリーサイエンスの振興は国の義務となっている**

Regenerative Therapy 誌: 細胞加工製品特有の品質・安全性試験に関するレギュラトリーサイエンス論文(例)

JSRM Regenerative Therapy
Volume 1, June 2015, Pages 30-37

Original article

Characterization of *in vivo* tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2Ry^{null} mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products

Shoji Kawakawa^{1,2}, Kazuhiko Maehida³, Satsuki Yasuda⁴, Hiroomi Taketa^{5,6}, Takuya Kurada⁴, Rumi Sawada⁷, Haruyuki Ohura⁸, Hidaki Tsurutani⁹, Shin Kawamura¹⁰, Yoji Sato^{11,12,13,14}

Recommended articles

Citing articles (24)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes: 24

Captures

Readers: 36

PLUMX View details

JSRM Regenerative Therapy
Volume 2, December 2015, Pages 17-21

Original article

Highly sensitive droplet digital PCR method for detection of residual undifferentiated cells in cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells

Takuya Kurada¹, Satsuki Yasuda², Satsuki Matsuyama³, Keiko Tama⁴, Shiroi Shimakawa^{5,6}, Yumiki Sawa⁷, Shin Kawamura⁸, Yoji Sato^{9,10,11,12,13,14}

Recommended articles

Citing articles (16)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes: 10

Captures

Readers: 58

PLUMX View details

JSRM Regenerative Therapy
Volume 5, December 2016, Pages 49-54

Original Article

Application of cell growth analysis to the quality assessment of human cell-processed therapeutic products as a testing method for immortalized cellular impurities

Nicoletta Usher-Takeda^{1,2,3}, Ken Bonu^{4,5}, Satsuki Yasuda⁶, Rumi Sawada⁷, Akifumi Matsuyama⁸, Yoji Sato^{9,10,11,12,13}

Recommended articles

Citing articles (9)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes: 9

Captures

Readers: 21

PLUMX View details

JSRM Regenerative Therapy
Volume 18, December 2021, Pages 202-216

Review

Biodistribution studies for cell therapy products: Current status and issues

Yoshiteru Kasayama^{1,2,3}, Yuzhi Naritani⁴, Yuo Moriya⁵, Spunsuke Yamamoto⁶, Tsukasa Kobayashi⁷, Toshihiko Maekawa⁸, Masafumi Yehata⁹, Takashi Harada¹⁰, Akiho Ishiyama¹¹, Akari Nozumi¹², Yuiyuki Kaga¹³, Tomoaki Higuchi¹⁴, Masahiko Ho¹⁵, Hiroyuki Kurosawa¹⁶, Genkei Miyoshi¹⁷, Sadaaki Kimura¹⁸, Nobuhisa Umeda¹⁹, Eriko Fujita²⁰, ... Yoji Sato²¹

Recommended articles

Citing articles (1)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes: 1

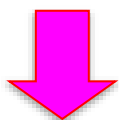
Captures

Readers: 5

PLUMX View details

Regenerative Therapy 誌: 細胞加工製品特有の品質・安全性試験に関するレギュラトリーサイエンス論文の活用(1)

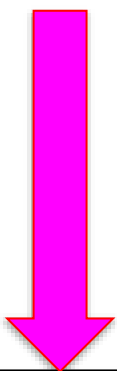
各種の細胞加工製品／特定細胞加工物の開発との同時進行での試験法開発



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

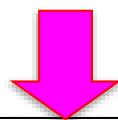
先崎産業センター病院(神戸市中央区)と理化学研究所(神戸)の共同研究で、目の難病患者の網膜を再生させるIPS細胞から培養した細胞を移植した。IPS細胞は人の体から作られる細胞で、遺伝子操作を必要としない。今回の移植は「患者の状態は安定している」とし、今後の安全性や効果の検証を目指す。



IPS角膜、世界初の移植=大阪大、安全性や視力回復を検証

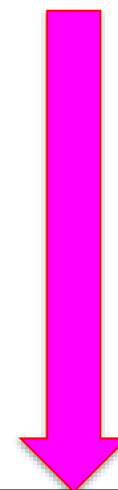
さまざまな細胞に変わる人工多能性幹細胞(IPS細胞)から角膜の細胞を作り、けがや病気などで失明した患者に移植する臨床研究を進めている大阪大は29日、患者に移植したと発表した。IPS細胞から作った角膜は世界で初めて。

大阪大の西田孝二教授(眼科)らのチームは、失明を伴う幹細胞が失われ、角膜が低下する「角膜上皮幹細胞欠損症」の患者に、IPS細胞の培養液を受け、角化させた、厚さ0.03~0.05ミリの角膜移植片を7月25日に阪大病院で、患者に移植した。視覚まで完全回復はみられず、患者は移植後、日常生活に支障がない程度に視力が回復した。



IPS再生医療、心臓で世界初の手術実施 阪大

大阪大学の澤方伸教授らは27日、IPS細胞から育てた心臓の細胞をシート状にし、重症心不全患者に移植する世界初の手術をしたと発表した。重症心不全患者に移植した。IPS細胞は人の体から作られる細胞で、遺伝子操作を必要としない。今回の移植は「患者の状態は安定している」とし、今後の安全性や効果の検証を目指す。



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

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細胞を使った治験は日本初。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だという。

治験の対象は、有毒なアンモニアを肝臓で分解できない先天性酵素サイクル病(高アンモニア血症)となった赤ちゃん。対象年齢の発症頻度は、8000~4万4000人に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キログラム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。

Regenerative Therapy 誌: 細胞加工製品特有の品質・安全性試験に関するレギュラトリーサイエンス論文の活用(2)

厚生労働省のガイダンス文書での引用

「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)

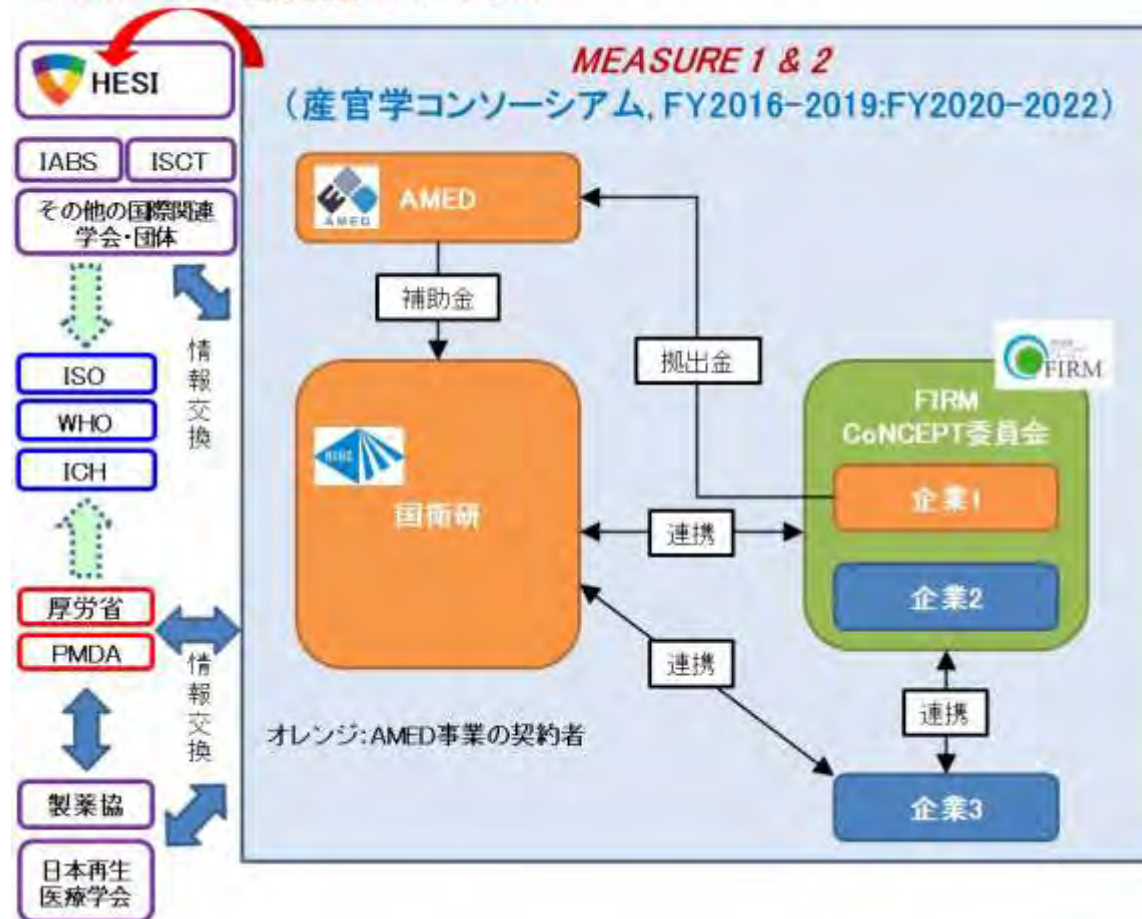
厚生労働省
薬生機審発0627第1号通知, 令和元年6月27日

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

Regenerative Therapy 誌: 細胞加工製品特有の品質・安全性試験に関するレギュトリーサイエンス論文の活用(3)

造腫瘍性試験・体内分布試験の非競争的プラットフォームにおける多施設バリデーション

HESI CT-TRACS国際実験コンソーシアム



Regenerative Therapy 誌: 細胞加工製品特有の品質・安全性試験に関するレギュラトリーサイエンス論文の活用(4)

国際的議論の場でも共有



国際規制調和
試験法標準化の基礎
として期待



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,
J. PEREIRA MOURIES¹¹, M. SHARPE¹², W. SHINGLETON^{13,‡}, B. SURMACZ-CORDLE¹⁴,
K. YAMAMOTO¹⁵ & J.W. VAN DER LAAN^{16*}

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, Herts, Hertfordshire, UK, ⁷Cell and Gene Therapy Catalysts, London, UK, ⁸Nocartis 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



Abstract

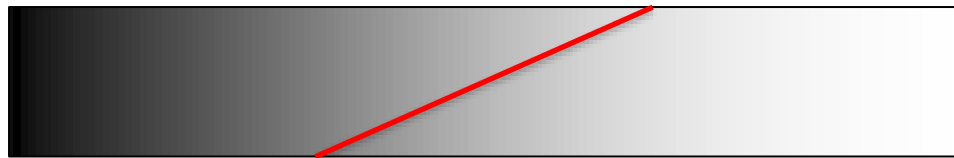
Pluripotent stem cells offer the potential for an unlimited source for cell therapy products. However, there is concern regarding the tumorigenicity of these products in humans, mainly due to the possible unintended contamination of undifferentiated cells or transformed cells. Because of the complex 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.

医薬のレギュラトリーサイエンス vs. 薬事規制 (レギュレーション)

医薬のレギュラトリーサイエンス

定説 ⇄ 異説

有効性 安全性 品質



グレーゾーンのどこに線を引くか？

科学的根拠の提示 合理性の提示

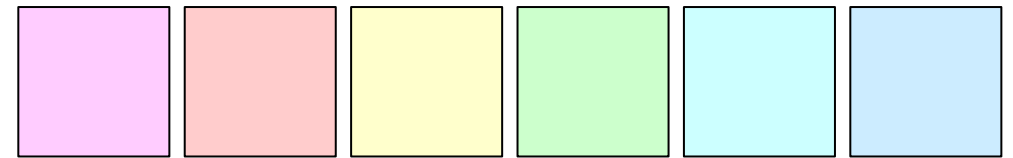
薬事規制 (レギュレーション)

定説 ⇄ ~~異説~~

CMC

臨床
試験

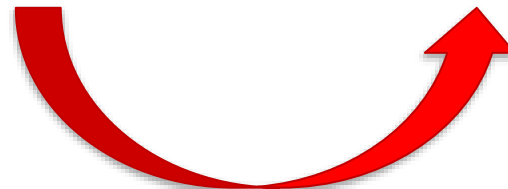
流通



製造
GCTP

安全
対策

薬価
医療経済



意思決定

「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
- 有効性・安全性を確保するための品質のあり方
- 品質を確保するための規格設定・特性解析

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

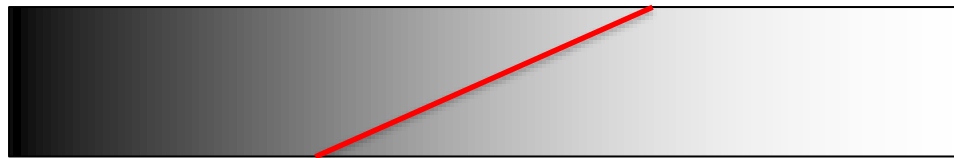
「ルールなくして製品なし」

医薬のレギュラトリーサイエンス vs. 薬事規制 (レギュレーション)

医薬のレギュラトリーサイエンス

定説 ⇄ 異説

有効性 安全性 品質



グレーゾーンのどこに線を引くか？

科学的根拠の提示 合理性の提示

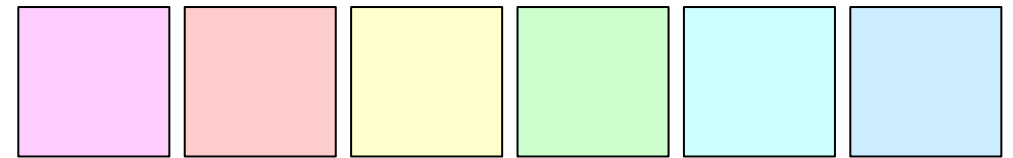
薬事規制 (レギュレーション)

~~定説 ⇄ 異説~~

CMC

臨床
試験

流通



製造
GCTP

安全
対策

薬価
医療経済

意思決定

細胞加工製品(再生医療等製品)の品質・安全性 に関連する主な指針等



Good Tissue Practice (GTP)

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
医薬発第1314号(平成12年12月26日)別添1

生物由来原料基準
厚労省告示第210号(平成15年5月20日)
改正:厚労省告示第375号(平成26年9月26日)

生物由来原料基準の運用について
薬食審査発1002第1号/薬食機参発1002第5号
(平成26年10月2日)

Good gene, Cell and Tissue Practice (GCTP)

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
厚生労働省令第93号(2014年)

製造施設基準

薬局等構造設備規則
厚生省令第2号(1961年)、厚生労働省令第87号(2014年)

基本的技術要件

ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は
医療機器の品質及び安全性の確保について
薬食発第0208003号(平成20年2月8日)

ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は
医療機器の品質及び安全性の確保について
薬食発第0912006号(平成20年9月12日)

ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の
品質及び安全性の確保について
薬食発0907第2号(平成24年9月7日)
ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の
品質及び安全性の確保について
薬食発0907第4号(平成24年9月7日)

ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の
品質及び安全性の確保について
薬食発0907第3号(平成24年9月7日)
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の
品質及び安全性の確保について
薬食発0907第5号(平成24年9月7日)
ヒトES細胞加工医薬品等の
品質及び安全性の確保について
薬食発0907第6号(平成24年9月7日)

各種細胞加工製品の品質・有効性・安全性評価のためのモノグラフ(次世代再生医療等製品評価指標)



通知	評価指標	対象疾患	細胞ソース	形態	自己/同種	医薬品/医療機器/ 再生医療等製品	ベースとなる指針	備考
H22.1.18 薬食機発 0118第1号別添3	重症心不全細胞治療用 細胞シート	重症心不全	特に記載なし 骨格筋芽細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	
H22.1.18 薬食機発 0118第1号別添4	角膜上皮細胞シート	角膜上皮障害等	特に記載なし 角膜上皮幹細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	
H22.5.28 薬食機発 0528第1号別添1	角膜内皮細胞シート	角膜内皮障害等	特に記載なし 角膜内皮幹細胞 角膜内皮幹・前駆細胞 間葉系幹細胞などを想定	細胞シート状	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	
H22.12.15 薬食機発 1215第1号別添1	関節軟骨再生	損傷関節軟骨	ヒト軟骨細胞 ヒト間葉系幹細胞 ヒトES細胞、iPS細胞は 対象としない	特に限定せず	自己 同種	医薬品 医療機器	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	H28.6.30薬生機審発 0630第1号発出に 伴い、廃止
H23.12.7 薬食機発 1207第1号別添1	歯周組織治療用 細胞シート	歯周組織破壊を伴う歯周疾患 (歯周炎)	ヒト骨膜細胞 ヒト歯根膜細胞 ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 ヒト脂肪由来間葉系幹細胞 ヒトES細胞、iPS細胞は 対象としない	細胞シート状(支 持体が含有され た製品を含む)	自己 同種	医療機器	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	
H25.5.29 薬食機発 0529第1号別添1	自己iPS細胞由来 網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮 障害等	ヒト(自己)iPS細胞	特に限定せず シート以外の 形状も想定	自己	医療機器	H24.9.7 薬食発第0907第4号	
H26.9.12 薬食機参発 0912第2号別紙1	同種iPS(様)細胞由来 網膜色素上皮細胞	網膜色素上皮 障害等	ヒト(同種)iPS(様)細胞	特に限定せず シート以外の 形状も想定	同種	再生医療等製品	H24.9.7 薬食発第0907第5号	
H27.9.25 薬食機参発 0925第1号別紙1	鼻軟骨再生	口唇口蓋裂の鼻変形のうち、 隆鼻術及び鼻尖形成に必要な 高度な変形の治療	ヒト耳介軟骨	細胞懸濁液+ 非細胞材料 (足場材料)	自己 同種	再生医療等製品	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号	
H28.6.30 薬生機審発 0630第1号別紙1	ヒト軟骨細胞又は体性 幹細胞加工製品を用いた 関節軟骨再生	関節軟骨損傷	ヒト軟骨細胞又は 体性幹細胞	・細胞のみ ・細胞+足場 材料等	自己 同種	再生医療等製品	H20.2.8 薬食発第0208003号 H20.9.12 薬食発第0912006号 H24.9.7 薬食発第0907第3号 H24.9.7 薬食発第0907第2号	
H28.6.30 薬生機審発 0630第1号別紙2	ヒト(同種)iPS(様)細胞 加工製品を用いた 関節軟骨再生	関節軟骨損傷	ヒト(同種)iPS(様)細胞	・細胞のみ ・細胞+足場 材料等	同種	再生医療等製品	H24.9.7 薬食発第0907第5号	
H30.3.20 薬生機審発 0320第1号別紙	ヒト(自己)表皮(皮膚) 再生	重症皮膚疾患 ・重症熱傷 ・巨大色素性母斑 ・表皮水疱症	ヒト(自己)表皮細胞	細胞シート状	自己	再生医療等製品	H20.2.8 薬食発第0208003号	
H30.7.25 薬生機審発 0725第1号別紙	ヒト(同種)表皮(皮膚) 再生	重症皮膚疾患 ・重症熱傷 ・先天性巨大色素性母斑 ・表皮水疱症 非重症皮膚疾患 ・深達性II度熱傷・III度熱傷 ・皮膚分層欠損創(採皮部)	ヒト(同種)表皮細胞	細胞シート状	同種	再生医療等製品	H20.9.12 薬食発第0912006号	
R3.2.26 薬生機審発 0226第1号別紙	ヒト(同種)iPS(様)細胞加 工製品を用いた亜急性期 脊髄損傷(外傷性)の治療	亜急性期(2週間から2カ月程度) 脊髄損傷(外傷性)で比較的重症	ヒト(同種)iPS細胞由来神経 前駆細胞 又は他の神経系分化細胞	細胞懸濁液等	同種	再生医療等製品	H24.9.7 薬食発第0907第5号	

Review

Scientific considerations for the regulatory evaluation of cell therapy products[☆]



John Petricciani^{a, *}, Takao Hayakawa^b, Glyn Stacey^c, Jean-Hugues Trouvin^d, Ivana Knezevic^e

^a International Alliance for Biological Standardization (IABS), Switzerland

^b The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute and Kindai University, Japan

^c National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), UK

^d Paris Descartes University, France

^e World Health Organization, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 April 2017
Received in revised form
25 August 2017
Accepted 29 August 2017
Available online 6 September 2017

Keywords:
Stem cells
Therapy
Transplantation
Regulatory evaluation
Scientific evidence

ABSTRACT

Cell therapy involves the administration of a viable somatic cell preparation to a patient for the treatment of a disease or traumatic damage. Because cell therapies are complex and very different from traditional biological products, they present significant challenges for regulatory authorities, manufacturers, developers, health care providers, and patients involved in their application. Like other emerging areas of biomedical research and development, there are many issues where regulatory views and decisions among countries and regions may differ due to minimal scientific evidence to support safety and efficacy, and lack of experience with these novel treatments. A brief overview of the current regulatory landscape for cell-based therapies is presented, and the need for a global effort to develop a set of common principles that may serve to facilitate the regulatory evaluation and market availability of these products is identified. In addition, a number of elements that could form a core consensus package of requirements for evaluating human cell therapy products is presented in the supplemental material which should be read in conjunction with the manuscript.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Alliance for Biological Standardization. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



World Health Organization

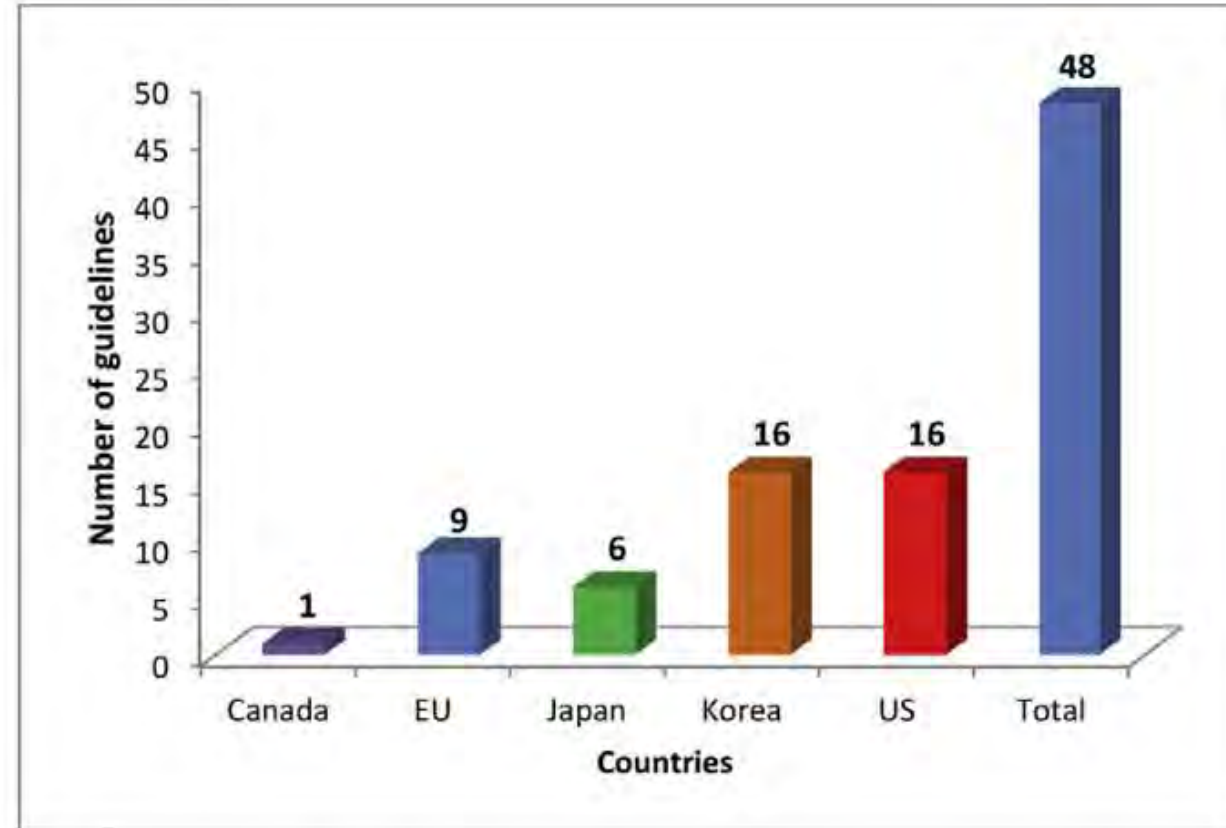


Fig. 5. CTP Guidelines per country.

実は日本のガイドラインは少ないのではなく、認知されていないだけ
「生物由来原料基準」ですら公式英訳がない

Most Downloaded Articles From ScienceDirect, 2020 (Published All Time)

Downloads	Downloads (lifetime)	Article Title	Authors	Publication Year	Document Type
9,123	37,218	Omentum a powerful biological source in regenerative surgery	Di Nicola V.	2019	Review
4,028	6,621	Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration therapies for periodontitis	Ouchi T., Nakagawa T.	2020	Review
2,623	5,289	Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions	Ntege E.H., Sunami H., Shimizu Y.	2020	Review
2,160	9,453	Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan	Tsuyuki K., Yano K., Watanabe N., Aruga A., Yamato M.	2016	Article
2,125	3,979	Organoid-based regenerative medicine for inflammatory bowel disease	Okamoto R., Shimizu H., Suzuki K., Kawamoto A., Takahashi J., Kawai M., Nagata S., Hiraguri Y., Takeoka S., Sugihara H.Y., Yui S., Watanabe M.	2020	Review
1,954	4,443	"Microgravity" as a culture environment	Yuge L.	2019	Review
1,833	5,192	Cell therapy for spinal cord injury using pluripotent stem cells	M., Okano H.	2019	Review
1,801	4,163	Effect of mechanical loading on human induced pluripotent stem cell-derived chondrocytes	a K., Sugimoto	2019	Article
1,732	5,211	Can platelet-rich plasma therapy save patients with ulnar collateral ligament tears from surgery?	Kato T., Tamada S., Chavez J.	2019	Article
1,596	7,660	iPS cell-based therapy for Parkinson's disease: A Kyoto trial	Takahashi J.	2020	Article

Regenerative Therapy 誌に規制関連の総説が掲載されると、かなり関心が寄せられている



“幹細胞5指針”の英訳は、
Regenerative Therapy 誌に掲載済
 → 更なる発信が必要

JSRM **Regenerative Therapy**
 Volume 2, December 2015, Pages 57-69

Original article

A study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of autologous human somatic stem cells ☆,

Takao Hayakawa^{1,2,3,4}, Takashi Aoi^{1,2}, Akiko Uemura⁵, Keiya Otsuka⁶, Yui Sato⁷, Yumiko Sano⁸, Akifumi Matsumura⁹, Shinya Yamashita¹, Masayuki Yamada¹

Recommended articles

Citing articles (12)

Article Metrics

Citations	
Citation indexes	12
Captures	
Exports-Saves	1
Readers	25

JSRM **Regenerative Therapy**
 Volume 2, December 2015, Pages 70-80

Original article

A study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of allogeneic human somatic stem cells ☆,

Takao Hayakawa^{1,2,3,4}, Takashi Aoi^{1,2}, Akiko Uemura⁵, Keiya Otsuka⁶, Yui Sato⁷, Yumiko Sano⁸, Akifumi Matsumura⁹, Shinya Yamashita¹, Masayuki Yamada¹

Recommended articles

Citing articles (5)

Article Metrics

Citations	
Citation indexes	5
Captures	
Readers	28

PLUMX [View details](#)

JSRM **Regenerative Therapy**
 Volume 2, December 2015, Pages 109-122

Original article

A study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from the processing of human embryonic stem cells ☆,

Takao Hayakawa^{1,2,3,4}, Takashi Aoi^{1,2}, Akiko Uemura⁵, Keiya Otsuka⁶, Yui Sato⁷, Yumiko Sano⁸, Akifumi Matsumura⁹, Shinya Yamashita¹, Masayuki Yamada¹

Recommended articles

Citing articles (12)

Article Metrics

Citations	
Citation indexes	12
Captures	
Exports-Saves	1
Readers	17

JSRM **Regenerative Therapy**
 Volume 2, December 2015, Pages 81-94

Original article

A study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem(-like) cells ☆,

Takao Hayakawa^{1,2,3,4}, Takashi Aoi^{1,2}, Akiko Uemura⁵, Keiya Otsuka⁶, Yui Sato⁷, Yumiko Sano⁸, Akifumi Matsumura⁹, Shinya Yamashita¹, Masayuki Yamada¹

Recommended articles

Citing articles (11)

Article Metrics

Citations	
Citation indexes	11
Captures	
Readers	14

PLUMX [View details](#)

JSRM **Regenerative Therapy**
 Volume 2, December 2015, Pages 95-108

Original article

A study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogeneic human induced pluripotent stem(-like) cells ☆,

Takao Hayakawa^{1,2,3,4}, Takashi Aoi^{1,2}, Akiko Uemura⁵, Keiya Otsuka⁶, Yui Sato⁷, Yumiko Sano⁸, Akifumi Matsumura⁹, Shinya Yamashita¹, Masayuki Yamada¹

Recommended articles

Citing articles (5)

Article Metrics

Citations	
Citation indexes	5
Captures	
Readers	15

PLUMX [View details](#)

まとめ

- *Regenerative Therapy* 誌上で発表された細胞加工製品に関するレギュラトリーサイエンスの論文及びそこで報告された数々の品質・安全性試験法は、国内の先端的細胞加工製品の实用化に貢献してきただけでなく、規制当局のガイドラインに引用されるとともに、関連国際プラットフォームにおける議論の題材とされてきた。
- 一方、これらのレギュラトリーサイエンス研究を基礎とする国内薬事規制(レギュレーション)の基準やガイドライン等の文書については、規制当局から公的英訳は発出されることはなく、海外のステークホルダーに十分に認知されていない。
- 国内で開発された細胞加工製品の海外展開や国際規制調和を促進するためには、画期的とも言われている日本の再生医療関連規制や、その根拠・基盤を形成する科学としてのレギュラトリーサイエンスの積極的な国際発信は不可欠である。
- *Regenerative Therapy* 誌はこれらの媒体として重要な役割を担いうるものと期待される。

ご清聴ありがとうございました



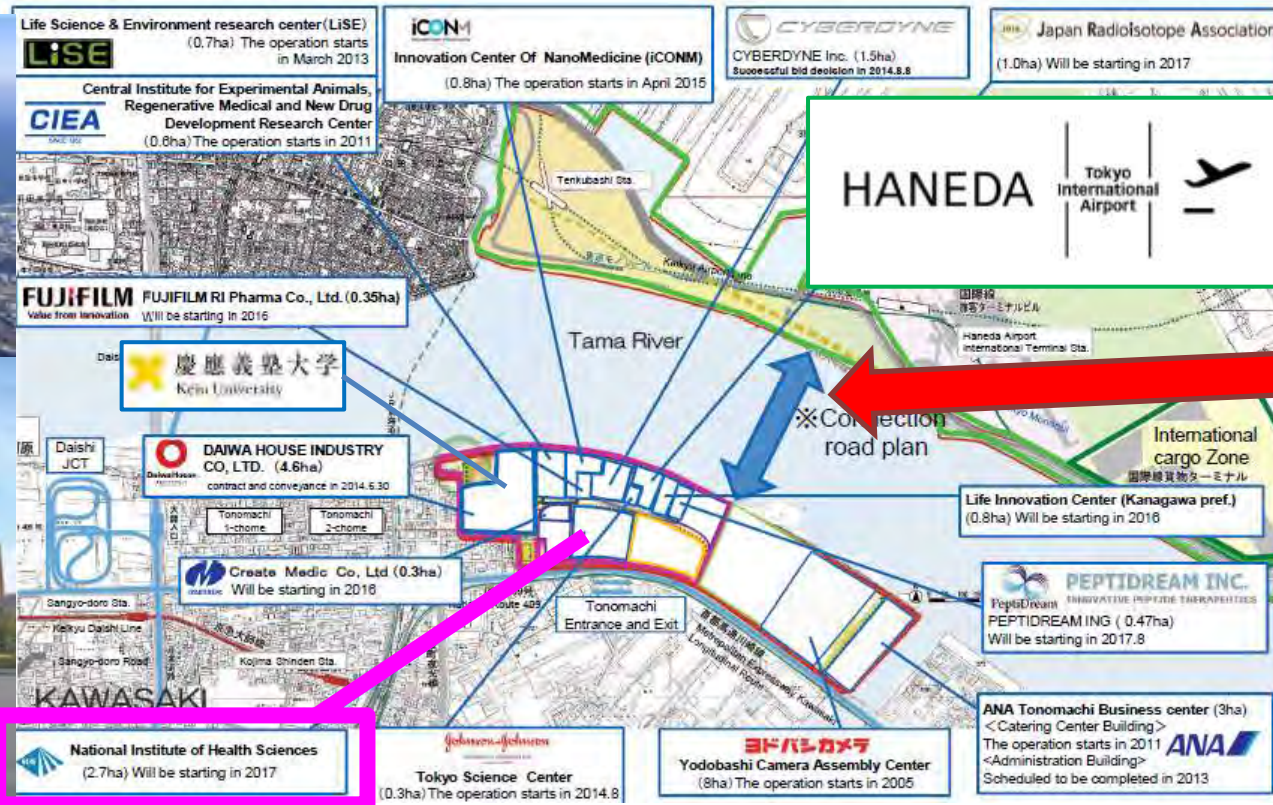
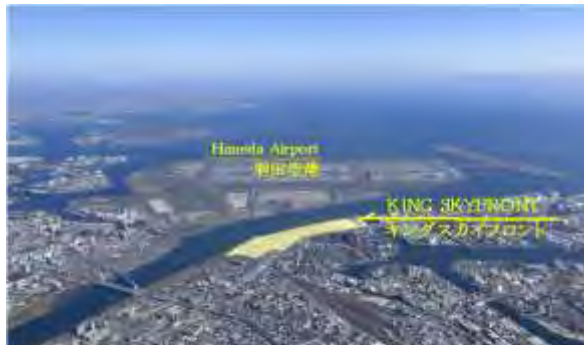
佐藤陽治

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

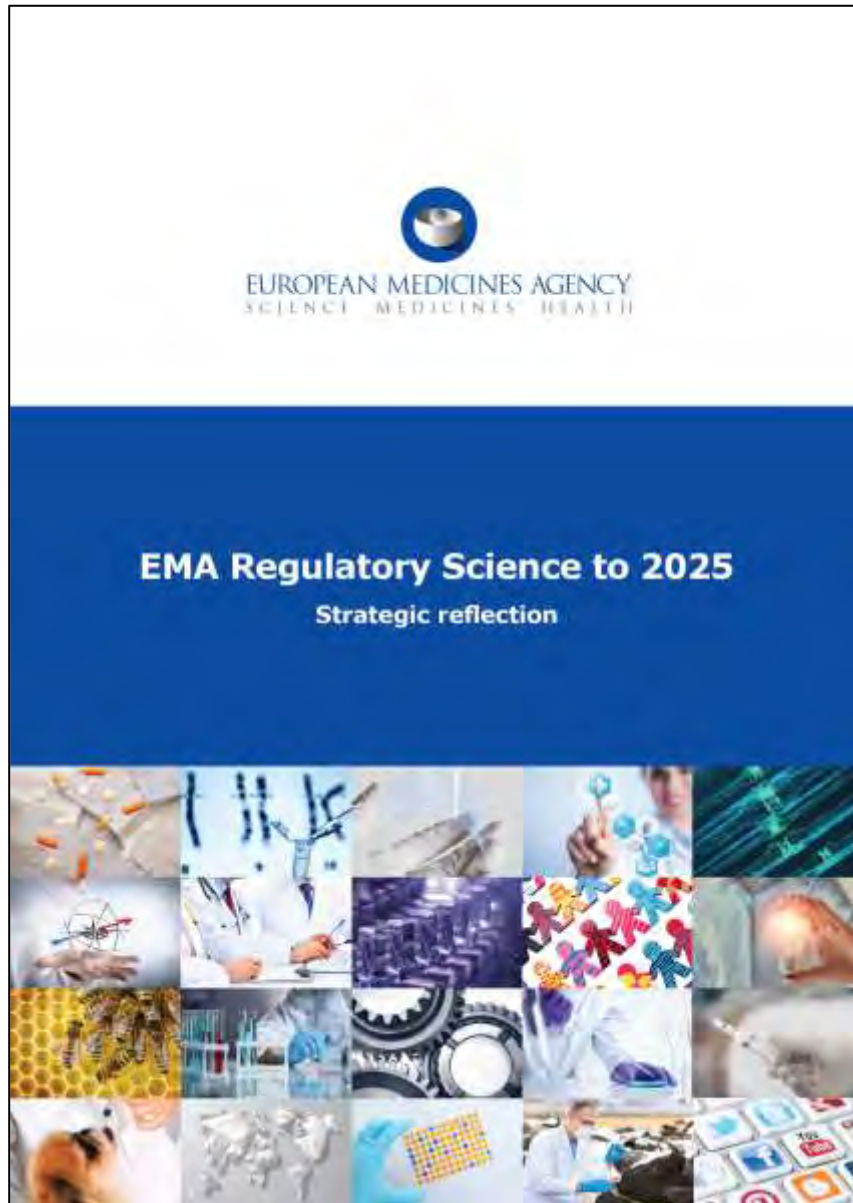


橋が開通しました



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

European Medicines Agency: Regulatory Science to 2025



Contents

Foreword by Guido Rasi	1
Vision - Human medicines	2
Vision - Veterinary medicines	4
1. Introduction - the regulatory framework	5
2. A strategic reflection	6
3. Human medicines - five strategic goals for regulatory science	8
3.1 Goal 1: Catalysing the integration of science and technology in medicines development	8
3.2 Goal 2: Driving collaborative evidence generation - improving the scientific quality of evaluations	14
3.3 Goal 3: Advancing patient-centred access to medicines in partnership with healthcare systems	20
3.4 Goal 4: Addressing emerging health threats and availability/therapeutic challenges	27
3.5 Goal 5: Enabling and leveraging research and innovation in regulatory science	32
4. Veterinary medicines - four strategic goals for regulatory science	36
4.1 Goal 1: Catalysing the integration of science and technology in medicines development	36
4.2 Goal 2: Driving collaborative evidence generation - improving the scientific quality of evaluations	40
4.3 Goal 3: Addressing emerging health threats and availability/therapeutic challenges	46
4.4 Goal 4: Enabling and leveraging research and innovation in regulatory science	51
5. Working together: international regulatory science cooperation	55
6. List of acronyms	56
