

平成 24 年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）

開発WG報告書

平成 25 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所

平成 24 年度 再生医療分野(組織[軟骨]再生性能評価技術)開発 WG 委員名簿

(敬称略、※座長)

氏名	所属
※ 牛田 多加志	東京大学大学院 疾患生命工学センター 教授
北村 信人	北海道大学大学院 医学研究科 機能再生医学講座 講師
佐藤 正人	東海大学 医学部医学科 整形外科学 准教授
菅原 桂	(株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 上席研究員
関矢 一郎	東京医科歯科大学 軟骨再生学 教授
中村 憲正	大阪保健医療大学 保健医療学部 教授
袴塚 康治	公益社団法人 日本セラミックス協会 生体関連材料部会 幹事
服部 耕治	甲南女子大学 看護リハビリテーション学部 教授
堀井 章弘	オリンパス株式会社 研究開発センター 医療探索部 部長
森田 有亮	同志社大学 生命医科学部 医工学科 教授
山我 美佳	帝人ファーマ株式会社 創薬推進部 プロジェクトマネージャー
渡辺 淳也	帝京大学ちば総合医療センター 整形外科 准教授

開発 WG 事務局

弓場 俊輔 産業技術総合研究所 健康工学研究部門

再生医療分野（組織[軟骨]再生性能評価技術）開発 WG 委員会 開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 11 月 29 日（木）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 12 月 20 日（木）

第 1 回 TF 委員会

開催日 平成 24 年 12 月 18 日（火）

目 次

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義.....	1
2. ガイドラインの検討過程.....	2
2.1 第1回開発WG委員会概要	
2.2 第2回開発WG委員会概要	
2.3 第1回TF委員会概要	
3. ガイドラインの検討結果.....	9
組織(軟骨)再生における性能評価技術 開発ガイドライン (案)	
4. 平成24年度の総括.....	10

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義

1994年にBrittbergらによって自己培養軟骨細胞移植術が報告されると、細胞移植・再生医療技術により関節軟骨の完全な修復が可能となるとの期待が高まった。1995年から米国ではGenzyme社が細胞単離・培養工程を事業化し、全世界で1万例以上の軟骨損傷へ臨床応用されている。また、Lysaghtらによれば2007年の再生医療製品の市場規模は15億ドルであり、Living skin equipment / cartilageの規模は9千万ドルと試算している。現在、ヨーロッパ各国やアジアの一部でも再生軟骨製品の開発販売が進んでいる一方、日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養軟骨ジャックが、2012年7月末にようやく製造販売承認を取得、2013年4月1日付で保険適用となることがこの3月に中央社会保険医療協議会にて了承されたばかりである。

我が国は、再生医療に係わる基盤技術開発に優れ、新しい再生医療技術確立・普及化へのポテンシャルを有しており、産業への応用を見据えた、科学的根拠に基づいた製品の安全性評価を適正かつ迅速に進めるための共通した指標が最近になってようやく定められた。それは、自己・同種細胞の使用に関して、厚生労働省から発出された平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知、及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知であり、自己・同種の幹細胞の使用に関する、平成24年9月7日付け薬食発第0907第2号・同第3号・同第4号・同第5号・同第6号厚生労働省医薬食品局長通知である。このように、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品等の品質及び安全性を確保するための基本的技術要件が定められている。また、軟骨再生医療に限ると、平成21年度の再生医療審査WGにより関節軟骨再生に関する評価指標（案）が作成され、その内容は既に平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」として公表されている。

しかしながら、それらは安全性に重きをおいた指標であり、性能評価に関する指標も今後、充実させる必要がある。一方、さらなる産業化には指標の国際標準化への取り組みも重要で、その事例として、東京大学牛田教授を中心とした活動として、“Implants for surgery—Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis”のISO TC/150/SC7への提案が挙げられる。

そこで、本ワーキンググループ（以下、WGと記す）では、我が国における再生医療の普及に向けて、国際標準化も睨みつつ、軟骨再生における性能評価技術の開発ガイドラインを策定することで、産業化推進のツールとして役立てることを目標とする。

2.ガイドラインの検討過程

今年度の活動概要は以下の通り。第1回開発WG委員会にて、昨年度決定した開発ガイドライン素案について具体的討議を行い、それを踏まえて品質管理・非臨床評価、参考資料とする臨床評価に関して、各担当班で修正を加えた。第1回TF委員会にて、品質管理・非臨床評価ガイドラインの修正案における問題点の抽出と、ガイドライン全体の構成に関する討議を行った。第2回開発WG委員会では、TF委員会で作成したガイドライン修正案について具体的な討議を行い、その内容を踏まえて、最終案に向け、さらに修正を加えることとなった。最終案は委員間でメールにより確認し、開発WG委員会全体の合意を得た。

2.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成24年11月29日(木) 15:00~17:00

(2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室(東京都中央区京橋1丁目6番8号)

(3) 出席者

委員：牛田 多加志、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、中村 憲正

袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、渡辺 淳也

経済産業省：早川 貴之、細川 尚紀、苗倉 力、安原 清英

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

医薬品医療機器総合機構：井出 勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：古郷 哲哉

事務局：弓場 俊輔、廣瀬 志弘、本間 一弘(産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料1. 議事次第

資料2. 委員名簿

資料3. 平成23年度(組織[軟骨]再生における性能評価技術)開発WG報告書

資料4. "Assessment Report of ChondroCelect" by EMEA (2009)

(5) 議事抄録

事務局から本事業の経緯として、一昨年度に組織された本WGを取り巻く状況に加え、今年度の実施内容・策定に向けた進め方を説明。その後、昨年度作成した開発ガイドライン素案(品質管理・非臨床評価)について修正を加え、ガイドライン(案)とするべく討議した。今年度の実施内容については、平成23年度再生医療分野組織[軟骨]再生における性能評価技術)開発WG報告書にある以下の討議結果の一部を列挙した。

- 品質管理と非臨床評価との間で記載内容の整合性を図ること。
- 表にするなど見やすく、使いやすいものを目指す。
- 過度な試験にしないために、細胞種毎に設定値等個別に記載。
- 海外のガイドラインと体裁を揃える。

- 必ずしも全て行う必要はないという表現。
- ICRS のスコアのような国際的な評価基準も取り込むべき。

以上の点を踏まえ、今年度は、昨年度同様、少人数で修正案を作成、次回 WG 委員会(12 月 20 日)にガイドライン（案）として提出して、最終的に微調整を行う段取りとすることで合意。討議の前に、参考資料として配布した EMEA から出された”Assessment Report of ChondroCelect”について、ガイドラインの一例として、同資料を提供した委員より説明があった。

また、ガイドラインからはずれものの、有効活用されるよう臨床評価技術についても、有益なものとしてまとめることにした。

討議の具体的内容は以下の通り。

- 品質管理については、最終製品に軟骨細胞を含む場合（殆どは自家細胞を想定）と含まない場合（例えば間葉系幹細胞を分化誘導せずにそのまま移植）に分けて記載。また、評価・測定法の妥当性を試験するバリデーションについても言及。
- 今年 9 月に出た厚生労働省指針との整合性をとるためにも細胞源を iPS 細胞や ES 細胞、他、同種細胞にまで拡大。
- 間葉系幹細胞の免疫学的指標のように、引用文献を列挙して、具体的な規格値は書かずに、指標のみ記載することにした。
- 製品安定性や輸送の問題は今後、重要。
- いずれにおいても過度に条件を限定しないような表現が望まれる。
- 有効性に重きを置いた開発ガイドラインの位置づけ、安全性に重きを置いた評価指標との関係については、ガイドライン導入部に明示するとよい。
- 他にコラーゲンを例にとると、品質管理、そして非臨床評価・動物試験から臨床評価技術である MRI まで各段階で共通して評価しうるものを見るガイドライン項目があれば、理想的。
- 非臨床評価に関しては、各項目を併記して直列にただけに留まっているので、記載の細かさにばらつきがあり、これを調整する必要あり。
- 動物試験は、概念実験であれば小動物で事足りるが、トランスレーショナルリサーチではやはり大型動物。このように目的に応じて用いる動物は使い分けるべき。
- 動物試験に関する部分では、簡潔なガイドライン本文、その次に補足・補遺として詳細内容を盛り込む形としたが、臨床評価の画像診断でも本文はシンプルに、個別内容は、文献引用。しかしそれでも不十分な場合、補足をつけるべき。以上から他の部分にも共通の体裁にしてはどうか。
- 力学的評価が必須ではないように、非臨床評価でも細胞源によって評価項目を適宜選択できるよう前段に記載すべき。
- 評価項目は必要性の高い順に列挙する。
- 全体を見渡して同じ内容を指すように、用語の定義もすべき。
- 臨床評価については、平成 23 年度開発 WG 報告書にあるように、基本的考え方として、一次エンドポイント、二次エンドポイントについて参考文献も添えて記載、その次に治療の質の評価技術として MRI について簡潔に記載。

- MRIのような技術抽出に力を入れると、開発ガイドラインとしての特徴が出るのでは？
- 企業としては、まず、オーソライズされているトレンドの臨床指標をまず知りたいので、具体的に列記してもらいたい。他には臨床試験に必要な評価期間、症例数といった内容は大きい知りたいところだが、経産省主導のガイドラインとしてはやや外れることも事実で、別の機会に議論することにした。
- 臨床指標として、KOOS と IKDC が国際的に広く使われているので、参考資料に引用。
- 薬事申請時における本開発ガイドラインの活用のされ方は、具体的な評価方法が列挙されていれば、評価指標の妥当性の裏付けとして利用されるし、申請者が作成する資料へも引用されるのでは？
- 臨床評価に限っては、審査への橋渡しの意味もあって、今後、評価指標の改訂時に本開発ガイドラインを参考にすることも十分考えられる。
- 本開発ガイドラインは、開発者側にも評価側にも活用され、有益なものとなるようまとめたい。その意味で、補遺を充実させ、リファレンスを引くことで、科学的な裏付けをするガイドラインというカラーを明確に打ち出すべき。
- 最後に、これからの作業について。基本的には前回担当していただいた項目を本日の議論を元に再度見直す。また、各項目取り纏め代表の委員（品質管理：菅原委員、非臨床評価：牛田座長・服部委員）によるタスクフォースにより、全体の整合性を図る。臨床評価については、昨年度から増えている最新のエビデンスを加え、イメージング技術として広く技術を盛り込むことにして、メールによって作業。
- 用語集については、再生医療と幹細胞の用語と定義に関する研究検討会（事務局：日本バイオインダストリー協会）や経産省生物化学産業課の研究会、厚労省でも同様の取り組みがある。今年度にそれらを統一したものができるので、それと整合性をとることにした。

2.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時 平成24年12月20日（木）15：00～17：00

(2) 開催場所 オフィス東京 4階 L会議室（東京都中央区京橋1丁目6番8号）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、関矢 一郎、中村 憲正、袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、森田 有亮、山我 美佳、渡辺 淳也

経済産業省：早川 貴之、村上 一徳、苗倉 力

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、河野 健

医薬品医療機器総合機構：井出 勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：古郷 哲哉

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：弓場 俊輔、廣瀬 志弘、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

- 資料 1. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）修正案【1】(20121220)
- 資料 2. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）H23 年度課題に対する対応(20121220)
- 資料 3. 再生軟骨開発ガイドライン（非臨床評価）修正案【1】(20121220)
- 資料 4. 再生軟骨開発ガイドライン参考資料（臨床評価）修正案【1】(20121220)
- 資料 5. 第 1 回 TF 委員会議事メモ

(5) 議事抄録

牛田座長より TF の討議内容についてまず、説明があった。

規制に対する対応と、開発者にとって非常に参考になる方法論を一つのガイドラインにいか
に記述するかが大きな課題。

全体構成は、前文（品質管理・非臨床評価）・主文・Appendix。前文は、品質管理と非臨床評
価に共通するコンセプトを表現するとともに、ガイドラインの位置付けを記述。細胞ソース
について言及。主文は各担当代表から後ほど説明。Appendix は、開発者にとって大いに参考
となることから充実させる。臨床評価もガイドラインではないが、発信したい。関連学会（日
本整形外科学会・日本再生医療学会など）にガイドラインを提示、議論いただく方向性も考
えたい。

まず、「品質管理」分担班代表から、本文修正案についての説明。

- 再生医療の安全性確保の観点から、体性幹細胞のみならず iPS 細胞や ES 細胞加工医薬品等
の品質及び安全性確保についての指針が今年度、厚労省より通知されたことに対して対応。
また、同じ指針で同種細胞に関するものも出てきたことから、用いる細胞（軟骨細胞・体
性幹細胞・iPS（様）細胞・ES 細胞／自家細胞・同種細胞）により参照すべきガイドラ
インが判るような表を前文に入れることを提案。それは軟骨細胞と分化誘導せずに移植する
幹細胞では、品質管理の概念が全く異なるため。
- 開発ガイドラインでは性能に重きを置いているので、iPS 細胞や ES 細胞の安全性について
は、同細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保についての指針を参照することとした。
- 前文で、必要以上に試験項目が増えないように記述に配慮した。
- 他、多少補足し、遺伝子工学的改変を加える場合の部分で、関連指針を引用。
- 用語として「再生医療製品」を改め、「細胞・組織加工製品」とすることにした。
- 間葉系幹細胞の免疫学的指標については、骨髄・脂肪・滑膜由来と採取部位によって異な
ることから、それぞれの代表的な論文を引用。
- 用いる細胞の表（「細胞の種類と本ガイドライン及び細胞加工医薬品等ガイドラインの適用
について」）の中で、軟骨細胞で自家細胞の場合、軟骨細胞で同種細胞の場合に、それぞれ
平成 20 年に通知されたヒト（自己）・（同種）由来細胞や組織に係る指針を一旦引用しよう
として、新規の体性幹細胞に係る指針への対応として削除した。しかし、幹細胞以外の細
胞・組織へ対応するものとして旧指針も廃止せずに存在。
- 同表において、体性幹細胞・iPS（様）細胞・ES 細胞の引用指針は妥当。
- 前文の「有効性評価」を「性能評価」に、またその「性能評価」も開発ガイドライン全て
ではなく、本ガイドラインに限定するような表現にする。

次に、「非臨床評価」分担任代表から、本文修正案についての説明。

- 非臨床評価でも、最終製品自体を評価する場合と移植後一定期間を置いて摘出したものを評価する場合、さらに場合によって臨床検体も含めて記載。
- 形態学的評価では、フィルムカメラによる撮影も包含して「写真記録を推奨」とし、用いるスコアは引用。
- 組織学的評価では本文は簡潔に、各論は半定量評価としてコンセンサスが得られつつある FDA や EMA のスコアリングも含めて Appendix に記載する。
- 生化学的評価と分子生物学的評価は一緒に。特定の商品であるキットは記載せず、学術雑誌で用いられている一般的な方法を記載。
- 力学的評価は、J-TEC 社の自家培養軟骨製品ジャックの場合も含め、これまで実施した例がないことから、コンセプトのみ記載するに留め、具体的試験方法については、学術的に受け入れられたものを Appendix に列挙して、各自が適宜、同じ動物モデルに対して同じ試験方法を選択できるようにする。
- 力学的試験と組織学的評価を的確に行えば、スコアリングできるので、他の評価は必ずしも必要ではないという意見も。
- 動物試験では、ASTM 等の国際的なガイドラインも参照できるようにするなど、Appendix を充実。
- 動物対象の MRI はガイドラインに載せるまでには至らないが、Appendix には記載可能。
- 動物試験については、他のヒト幹細胞臨床研究の申請では必ずしも求められていない大型動物の実験が軟骨再生の同臨床研究の申請で問題に。特に荷重がかかる関節軟骨等の実験については、大型動物を用いて、かつ英文雑誌での誌上発表が厚生科学審議会から求められていることが委員から例示。プルーフ・オブ・コンセプトには小動物を、コンファティヴ・スタディには大動物というのが、ICRS でも推奨されていることも踏まえると、ヒト幹細胞臨床研究の申請を通すためには大型動物を用いることが望ましいとまで言及すべき。しかし、GLP での安全性評価に関しては、依然ウサギ等の小動物を用いた実験の意義は存在。
- 非臨床評価の評価項目毎の Appendix は、全て後ろにまとめることにした。

さらに、参考資料としての臨床評価について、「臨床評価」分担任代表から、本文修正案についての説明。

- 臨床有効性評価は、臨床スコアとして代表的な KOOS と IKDC を引用するとともに、FDA の NeoCart に関する論文や MOCART のような画像診断の論文等、最新の文献を加えて参考文献を充実。
- 画像診断評価は、包括的な MRI と質的 MRI に分けて記載し、論文を多く引用。包括的 MRI は MOCART を分かりやすく記述。質的 MRI は、バリデーションがなされているものと、研究要素の多いものの 2 群に分けて、重み付けを行った。

最後に本ガイドラインの最終案取り纏めの方法について討議。本日の議論を踏まえ、タスクフォースで再度修正案を作成、委員全員にはメールベースで確認後、最終案を作成することに

して、今回を最後の開発 WG 委員会とすることとした。

その後、委員全員が集まる最後の機会ということで、委員から、評価指標と合わせて、一つ上のガイドラインとすることが可能なら、有効性も安全性も含んだ使いやすいものになるのではという意見が出た。また、特にガイドラインには載せることができなかった臨床評価を念頭に、本委員会での検討内容を、関与した委員の名前で然るべき学会誌に総説や解説として発表できないかという要望もあった。

事務局としては、前者の提案については、評価指標と開発ガイドラインを一体のものとして外部には認識していただくよう外部に理解を求めていくこととした。また、後者の要望には、成果物であるガイドラインや委員会での議論の内容の利用に関しては、特に制限がないことからセミナーのテキストや、学会誌での発表、さらには解説書とすることも可能との見解を示し、今後の検討課題とした。

2.3 第 1 回 TF 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 24 年 12 月 18 日（火）13：00～14：30

(2) 開催場所 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 再生医療工学部門
多目的室（東京都文京区本郷 7 丁目 3 番 1 号）

(3) 出席者

委員：牛田 多加志（座長）、菅原 桂、服部 耕治

事務局：弓場 俊輔（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 再生軟骨開発ガイドライン（品質管理）修正案【1】(20121220)

資料 2. 再生軟骨開発ガイドライン（非臨床評価）修正案【1】(20121220)

(5) 議事抄録

TF（品質管理）代表の菅原委員と TF（非臨床評価）代表の服部委員より、それぞれの修正案の説明と浮上した課題について説明。両修正案をガイドライン案に合一するにあたって、記載内容の調整について討議した後、第 2 回開発 WG 委員会で検討すべき討議案を作成し、同委員会で討議すべき課題も検討した。

開発ガイドライン討議案として、

① 全体の構成は、

前文・主文（品質管理⇒非臨床評価）・Appendix・参考資料（臨床評価）

② 前文では、

- ・品質管理からそれに求められる非臨床評価、出荷判定など、一連の流れが理解できるような説明あるいは概念図の挿入。
- ・細胞源の表を前文末に挿入。
- ・各評価項目は「必須ではない」、「適宜選択」を強調（Appendix においても）。

- ③ 主文では、
- ・各評価項目に軽重を付けず、全体は平坦な記載に。
 - ・生化学的評価・分子生物学的評価は、1項目として品質管理で詳しく記載、非臨床評価では、それを参照する形に。
 - ・力学的評価は、非臨床評価に詳しく記載。ただし、必須ではないことを強調。
- ④ Appendix は、
- 品質管理と非臨床評価で共通化。ここでも各評価項目は「必須ではない」、「適宜選択」を強調。
- ⑤ 日本整形外科学会にコメントを求める。
- とすることで、TF委員会出席者の間で合意を得た。

3. ガイドラインの検討結果

組織(軟骨)再生における性能評価技術 開発ガイドライン 2012 (案)

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

4. 平成 24 年度の総括

平成 22 年に「次世代医療機器評価指標の公表について」として発出された「関節軟骨再生に関する評価指標」を受けて、本開発 WG 委員会が平成 22 年度に発足、以来 3 年をかけてその時々々の周囲の情勢を反映させ、最新情報も取り込みながら遂に今年度、組織[軟骨]再生における性能評価技術開発ガイドライン（案）策定に至った。評価指標が主に安全性に重点を置いていたのに対して、開発ガイドラインは性能評価に注目して策定した。また、現在、国内唯一の再生軟骨製品を扱う J-TEC に続く企業の開発の一助となるガイドラインとするために、企業委員の意見を最大限重視しつつ、再生医療製品が臨床の場で使われることから、軟骨再生医療に関わる臨床医の委員からも広く意見を求めてガイドライン（案）に反映させた。一方、本 WG では再生医療の特殊性、すなわち未完成の製品が移植後に最終的な性能を示す点を重視して、多数の専門の臨床医の委員に討議いただいた性能・安全性、また、非臨床・臨床と、相互に補完するものとして、一体の道標として後続の開発者には大いに参考になるものと自負している。これも偏に、再生医療における産業化を切実に願う委員の情熱の賜物である。最後にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

この報告書は、平成 24 年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

－ 禁無断転載 －

平成 24 年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
再生医療分野(組織[軟骨]再生性能評価技術)
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関 1-3-1
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-0315
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東 1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp