

第1回科学委員会CPC専門部会

日時 平成26年6月12日(木)

10:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○長野本部長 第1回科学委員会 CPC 専門部会を開催します。本日は先生方、大変お忙しい中、多数御出席を賜りまして誠にありがとうございます。

専門部会の開催に先立ちまして、PMDA の科学委員会事務本部を代表いたしまして、私、本部長を務めております長野と申しますが、挨拶をさせていただきます。

御存じの先生も多いと思いますが、科学委員会は2年前に発足いたしました。最近の最先端の科学を、医薬品・医療機器等の審査に大きく反映させなければいけないということもありまして、日本のトップの先生方にお集まりいただきまして、そのお知恵を拝借したいということで、この科学委員会が設立されたものであります。特に CPC の専門部会に関しては、正に専門の最先端の情報、研究が非常に重要になってきております。何とぞ、よろしく願いいたします。

科学委員会も3年目を迎えて第2期に入りました。科学的見解を、第1期におきましては3報をまとめて活発に御議論をいただきました。感謝をしております。第1期は医薬品、医療機器、再生医療製品等と分野ごとに専門部会を設置して議論をしてまいりましたが、第2期の今期は具体的なテーマを選定して、テーマに応じて専門部会を設置することになりました。その1つが、CPC セルプロセッシングセンターです。部会長の中畑先生、副部会長の岡野先生の下、是非とも活発な御議論と実り多い成果を期待しております。何とぞ、よろしくお願い申し上げます。

それでは、中畑先生よろしく願いいたします。

○中畑部会長 京都大学の中畑でございます。今、御説明がありましたように、この科学委員会の下に細胞・再生医療に関する部会ができ、第1期はいろいろ

な検討が行われて、皆さん御存じかと思いますが、iPS 細胞についての議論が深まり、iPS 細胞の造腫瘍性についてレポートをまとめて、今年の 8 月にホームページ上に掲載しておりますので、是非お読みいただきたいと思ひます。

第 2 期に入り、今年度は CPC について突っ込んだ議論をしようということで、CPC 専門部会という形でスタートして、私がこの問題については部会長を務めまして、岡野先生が副部会長で運営いたします。サイエンティフィックな見地から、CPC の問題をどのように扱っていくか。PMDA のこれからの審査に是非、役に立つ科学的な見地からの 1 つのまとめを作るところがあったら作っていきたくて思ひますので、是非、活発な御議論をいただいて実り多い会にしていきたくて思ひますので、どうぞ、よろしくお願ひいたします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○中畑部会長 事務局から、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から報告いたします。当専門部会におきましては、科学委員会の親委員会の方からも御参加いただいている委員もおられますが、その委員も含め合計 22 名のメンバー構成となります。そのうち、新井先生が若干遅れておりますが、現在 15 名の先生に御出席いただいております。

続きまして、配布資料の確認をいたします。座席表、取扱区分表、議事次第、資料目録の他、資料 1 は専門部会の委員名簿、資料 2 は科学委員会についての説明、資料 3 は佐藤陽治委員からの資料、資料 4 は CPC に関する第 1 期科学委員会での議論、資料 5 は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(案)。参考資料として、専門部会に関する種々の規程をお配りしております。

資料の取扱いですが、「取扱区分表」にありますとおり、資料の内容に応じ、「厳重管理」「取扱注意」「その他」と3つの区分に分けております。厳重管理の場合は回収するなど、扱いの差を付けておりますが、本日お配りしている資料は「その他」扱いですので、そのままお持ち帰りいただいて結構です。資料については以上ですが、過不足等ございましたら、お申し出いただければと思います。よろしいでしょうか。では、以上です。

#### < 議題 1 : 委員紹介 >

- 中畑部会長 過不足ございませんか。議事に入ります。今回、第1回目ですので、委員の先生方に自己紹介をお願いしたいと思います。私は先ほど紹介しましたが、京都大学 iPS 細胞研究所で iPS について主に研究をしております。どうぞ、よろしく申し上げます。それでは、岡野先生よろしく申し上げます。
- 岡野副部会長 副部会長を務めています岡野です。慶應大学の医学部の生理学教室で中枢神経系の再生医療、疾患 iPS 細胞の研究を行っております。
- 中畑部会長 それでは、青井先生のほうから順番に紹介していただきたいと思います。よろしく申し上げます。
- 青井委員 青井と申します。神戸大学の iPS 細胞応用医学分野を主催しております。iPS 細胞等幹細胞生物学を主に研究しております。よろしく申し上げます。
- 今泉委員 国際医療福祉大学、福岡山王病院の今泉です。関係ないのですが、この帽子は恰好を付けるためではなく、実はひどい円形脱毛症になりまして、

それで帽子をかぶっております。どうぞ御容赦ください。私は、久留米にいましたときに、いわゆる骨髄からの EPC を使って ASO、Buerger 病に対する細胞治療を 15 年ぐらい前から始めていました。その関係でここに出席しているのだと思います。よろしくお願いいたします。

○岡崎委員 九州大学からまいりました岡崎と申します。今の九州大学の CPC の管理、細胞治療のフェーズ I の臨床試験を推進しております。よろしくお願いいたします。

○金子委員 京都大学 iPS 細胞研究所の金子と申します。臨床用の iPS 細胞調製施設の管理、運営を担当しております。また、研究方面では T 細胞の再生を研究しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○紀ノ岡委員 大阪大学の工学研究科の紀ノ岡と申します。私の専門は主として生物化学工学で、工学的な立場から御議論に加わらせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○木村委員 北里大学の理学部の幹細胞学講座の木村透と申します。生殖細胞の初期化とエピジェネティクスの研究をしております。どうぞよろしくお願いいたします。

○佐藤委員 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部の佐藤と申します。私は遺伝子治療、核酸医薬、細胞治療、再生医療、診断薬といった医療、医薬品に関して評価法の開発と評価法の評価を行っております。よろしくお願いいたします。

○松山委員 医薬基盤研究所 政策・倫理研究室の松山でございます。よろしくお願いいたします。自分自身も研究者ですが、研究者と規制の皆様方の橋渡しというか、翻訳というか、そのような仕事しております。今後ともよろしくお願いいたします。

○長村委員 東京大学医科学研究所先端医療開発推進分野の長村と申します。橋渡し研究のときには、再生医療を含めまして研究者のシーズの開発支援や規制対応等なども対応しておりますので、今後ともよろしく願いいたします。

○東藤委員 九州大学応用力学研究所の東藤です。機械工学と材料工学をバックグラウンドとして、主に骨・軟骨関係の組織工学の研究を進めております。皆さんの御指導で少し勉強させてもらおうと思っておりますので、よろしくお願い致します。

○鄭委員 東京大学大学院の工学系研究科と医学系研究科を担当しております鄭と申します。専門は骨格系の再生、バイオマテリアル、ティッシュ・エンジニアリングの分野をちょっとかじっております、特に産学連携の部分を最近進める立場ですので、ここでいろいろ勉強させていただいて、何かお役に立てばと思っております。よろしくお願い致します。

○谷委員 九州大学生体防御医学研究所ゲノム病態学及び九州大学病院先端分子・細胞治療科の谷と申します。もともとは血液腫瘍内科医でして、現在、悪性腫瘍に対する遺伝子治療・細胞療法の基礎および臨床研究をしております。よろしくお願いいたします。

○山本委員 東北大学歯学研究科の山本です。親委員会から参加しております。臨床が歯科矯正学で、研究は歯の再生医療や歯科医療機器について研究しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。

<議題2：科学委員会及び専門部会について>

○中畑部会長 次に議題に移ります。当専門部会では親委員会からの命を受けて、CPC

についての議論、検討を行います。その前に大前提として科学委員会、この専門部会の位置付けやミッション等について委員全体で確認しておく必要があると思いますので、事務局から簡単に説明をお願いします。

○吉田事務局長　それでは資料2を中心に、場合によっては参考資料に基づきまして、簡単に説明いたします。冒頭の御挨拶にもありましたが、PMDAは2年前に科学委員会を設置しました。主な課題としては、iPSも含めて最先端の科学技術が進む中で、研究内容を理解した審査や相談の業務が求められる。しかも、シーズのかなり早い段階からの的確な相談や助言が求められている。そのためには③ですが、審査員の継続的なアカデミアとの連携が必要ということが背景にあり、設立されたものです。

この4月からPMDAも第3期中期計画期間に入りましたが、中期計画の中にも明確に科学委員会を積極的に活用して、諸々の最先端の製品の評価方法等に関して、アカデミア等との連携やコミュニケーションを強化して的確な対応を図ることが盛り込まれています。

下のスライドには、医療イノベーションへの対応という中で、PMDAが開発から実用化に向けて関わっていく中で、科学委員会がどのように位置付けられているかを模式図に書いたものです。

2ページ目は、科学委員会を別の言い方で整理したものが上のスライド3です。繰り返しになりますが、最初の○ですが、アカデミアや医療現場との連携・コミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの的確な対応を図るために、いわゆる科学的な側面について御審議いただく機関として設立された、いわゆるPMDAの外部機関という位置付けです。

2つ目の○ですが、具体的な役割として期待されるのは、先端科学技術

応用製品に対する対応方針やガイドラインの作成に関する提言の取りまとめが期待され、個別品目の承認審査には関わらないという位置付けです。

4 つ目の○ですが、個別品目に基づく議論を行う中で、いわゆる機密情報に関わるような内容も扱いますので、会議自身は非公開で行いますが、議事録は公開します。

先ほど外部機関と申しましたが、スライド 4 にありますとおり、全体のイメージですが、左下に PMDA と書いてあり、右側に科学委員会があるということで、事務本部はこの PMDA と科学委員会をつなぐ組織と位置付けられております。スライド 4 の右側の絵の中にありますとおり、科学委員会は 2 段階構成になっており、親委員会があり、特に第 2 期では個別にテーマを選定して個別テーマごとに各専門部会を設置して、議論・検討を進めていく体制をとっております。

3 ページは、科学委員会に期待される主な役割です。上のスライド 5 ですが、大きく 2 つのことが期待されているということです。1 つは、上の「最先端の医療関連科学技術の洗い出し・抽出機能」で、いわゆる将来的に開発・申請に応用される正に最先端の技術について、PMDA が助言や審査のプロセスで活用できる形で課題を抽出し、それについて御議論をいただき、何らかの結論を頂くというのが 1 つの求められる機能です。

もう 1 つは、「審査部等の指南機能」です。常々 PMDA の審査部等が直面しているいろいろな問題や、専門の先生方にコメントを求めたい問題等もありますので、PMDA から御提案するとともに、いろいろ意見交換をさせていただくことも、1 つの大きく期待される重要な機能です。

スライド 6 は、科学委員会からのアウトプットについてです。2 つ目の



○です。第 1 期において、科学的な取りまとめを具体的に 3 報取りまとめ  
ていただいております。アウトプットや取りまとめについては、薬事  
承認審査における、いわゆるガイドラインそのものではない位置付けで  
すが、その基となる基本的な考え方や提言、PMDA における実務運用上の  
留意事項で活用される位置付けで整理してやってきておりました。

3 つ目の○ですが、この第 2 期では専門部会の位置付け、あるいは運営  
がより特定のテーマについて深く掘り下げた議論・検討が行えるような  
形に改善されました。最後の 4 つ目の○ですが、この専門部会、科学委  
員会として取りまとめいただく内容、アウトプットについては、その位  
置付けがより明確になるのではないかと考えております。

すなわち、薬事行政上の、いわゆる審査基準やガイドラインそのもの  
ではないのかもしれませんが、最先端科学技術に関わる内容を中心に、  
各審査項目の科学的評価に当たって留意する留意事項をおまとめいただ  
くという位置付けということが、より明確になるのではないかと考えて  
おりますので、この専門部会においても、こういう位置付けのものをお  
まとめいただくのだという認識の基に御議論いただければと思ってお  
ります。

最後の 4 ページは、親委員会です。この専門部会の上の親委員会につ  
いては、このようなメンバーで、合計 26 名のメンバー構成となっております。

参考資料ですが、専門部会の各種規程です。組織運営に当たっての規  
程ですので、特に詳しくは説明いたしません。先ほども申しました公  
開公表との関係については、9 ページに「議事録及び資料の取扱い」とい  
うことで、いわゆる機密情報、あるいは個人情報非公表、マスキング

する形になりますが、それ以外の議事録や資料は公表するということが  
規程に書かせていただいておりますので、そういったことも認識してい  
ただきながら、この部会での御議論をお願いできればと思っております。  
以上です。

○中畑部会長　ただいまの御説明に、何か御質問はございますでしょうか。この部会に  
関係することについて御説明いただきましたが、よろしいでしょうか。

<議題3：再生医療等製品を巡る現状>

○中畑部会長　それでは、当部会のテーマである CPC について、具体的な議論に移りま  
す。ただ、この再生医療等製品の規制等取り巻く状況は、刻一刻と変化し  
ております。現在その状況等につきまして、認識を共有する必要があると  
考えますので、そこで第1回ということもありまして、再生医療等製品の  
規制等の現状について、国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部長の  
佐藤委員から御説明をいただきます。御用意いただいたスライドは資料3  
にあります。よろしくお願いたします。

○佐藤委員　先ほど申し上げたとおり、仕事柄規制に関わることが少しありますので、  
そういった関係かと思われるのですが、規制に関してブリーフィングのよ  
うな形を依頼されたということで、簡単に現在の規制状況をお話させてい  
ただきます。

「再生医療・細胞治療に関する国内規制動向」というタイトルでお話を  
させていただきます。まず、再生医療と細胞医療は似て非なるものである  
という話からさせていただきます。再生医療に関しての正式な定義として、  
再生医療学会が出している定義がありますが、定義が具体的で長いので、  
簡単な定義を持って来ました。European Science Foundation の定義で再

生医療はどのように定義されているかという、「加齢、疾病、損傷、または先天的障害により組織・器管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」と考えられています。

一方、これはアメリカの FDA のものですが、細胞治療はどのように定義されているかという、「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」ということになります。

これをベン図で表すとこのようになりまして、全く同一というわけではないことがお分かりいただけだと思います。ここの真ん中ですが、ここが、いわゆる「生きた細胞・組織を用いた再生医療」ということで、狭い意味での再生医療がここに当たるかと思えます。左側の青い所は「生きた細胞を使わない再生医療」ということで、例えば細胞増殖分化因子で、内因性幹細胞を活性化あるいは分化させることによる組織再生というのが当たるということになります。右の赤い部分は、「臓器や組織の再生を目的としない細胞治療」ということになります。例えば、がん細胞免疫療法などがこれに当たります。

細胞治療に使われる細胞は、加工、いわゆる培養とか活性化とか分化誘導あるいは足場との組合せといったものがあるかないかで名称が異なっていて、加工がないものについては、単純に「細胞」とか「組織」と呼ばれて、これらを使った医療行為は輸血とか移植という呼び方をされるわけですが、加工がある場合ですと、薬事の世界では、今までは「細胞・組織加工製品」と呼ばれていました。また、先日成立した再生医療等安全確保法の中では「細胞加工物」という言い方をされています。

まず、政府の方針から説明させていただきます。行政、閣議決定の中で、再生医療、細胞治療、レギュラトリーサイエンスを振興していこうという動きがあります。第1に、第4期科学技術基本計画、これは平成23年8月に出たものです。その中の「ライフイノベーションの推進」という所で、iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進すると書かれています。また、「ライフイノベーション推進のためのシステム改革」という所では、レギュラトリーサイエンスを充実、強化するという方針が打ち出されています。

また、昨年6月に出た科学技術イノベーション総合戦略の中では、「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」ということで、再生医療製品の薬事承認数の増加が目標として掲げられています。

これも昨年6月に出た日本再興戦略の中では、再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的、継続的に推進することとともに、各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立していくという方針が示されています。

行政がこういう方針を示したと同時に、立法のほうでもこれをサポートするようなことが行われてきています。御存じの先生方も多いと思いますが、昨年から今年にかけて、再生医療、細胞治療に関して、5つの法律が成立しています。

まず、一番上の「再生医療推進法」です。これは昨年5月に成立したもので、再生医療の実用化に向けて国の責務を明記したという議員立法です。

2番目の「医薬品医療機器等法」、あるいは「改正薬事法」といっているのかもしれませんが。これは昨年11月に成立したものです。この中では、

医薬品・医療機器とは別のカテゴリーとして、「再生医療等製品」という製品カテゴリーを創設したということと同時に、再生医療に関して言えば、再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認という制度を導入したことが特徴として挙げられています。

また、この医薬品医療機器等法と同時に成立した「再生医療等安全確保法」という法律の中では、これは医療行為の再生医療、細胞治療を規制する法律なのですが、その中で、医師・歯科医師というものが、細胞加工を特定細胞加工物製造業者という業者に委託することが可能になったという法律です。ただし、そのときは再生医療等提供計画というものを厚生労働大臣に提出しなければいけないということで、これまで国が把握できていなかった細胞を使った医療というものが、国の監視下に入ることになりました。

また、つい先日成立した「健康・医療戦略推進法」の中では、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・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云々ということを書かれていまして、これは取りも直さず、レギュラトリーサイエンスを展開することが国の責務になっていると考えてよろしいかと思えます。

同時に、「日本医療研究開発機構法」というものが成立しまして、医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化が打ち出されています。

「薬事法の改正」の話を具体的にいたします。「再生医療・細胞治療と薬事法の関係」なのですが、再生医療・細胞治療を行うには、患者、他の人物から細胞・組織を採取してきまして、医療機関で調製して患者に戻すというルートが考えられます。この場合ですと、治療を行う医師が自ら調

製したヒト細胞・組織を、自らの患者に使用する場合ということになりまして、医療行為・臨床研究ということで、薬事法の規制対象外となります。

もう 1 つ考えられるのが、採取した細胞・組織をほかの組織(企業)に提供して、加工の依頼をして、企業において加工を施した後、医療機関に戻して患者の治療に使うケースが考えられます。この場合、ヒト細胞・組織の培養、活性化、遺伝子導入などの加工は、現段階では、現行の薬事法の中では、医薬品・医療機器の製造行為とみなされまして、薬事法規制の対象となります。この場合、細胞・組織を加工したものは、細胞・組織加工製品あるいは再生医療等製品と呼ばれることとなります。

改めて、再生医療・細胞治療に関しての薬事法の改正点を大まかに説明いたします。まず、法律の名前が変わりました。「薬事法」から「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」となりまして、通称は医薬品医療機器等法と呼ばれています。

また、先ほども申しましたように、新しい製品カテゴリーができました。従来ですと、医薬品か医療機器かという区分だったのですが、それに加えて「再生医療等製品」というカテゴリーが生まれました。内容については後で説明いたします。

3 番目に、新しい審査制度を導入しました。再生医療等製品の一部、一部というのは、特性に応じて品質が均一でないとか、そういった条件によって、条件・期限付きの製造販売承認、すなわち安全性の確認と有効性の推定をもって、暫定的な期限付きの製造販売承認を与えるという制度ができました。

新しいカテゴリーとして成立した再生医療等製品の定義は、第二条の 9 に書かれています。「次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的

とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したものの」ということで、イ「人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成」、ロ「人又は動物の疾病の治療又は予防」ということになっています。もう 1 つサブグループがありまして、「人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの」ということになっています。

すなわち、この 1 番目のサブグループが、従来「細胞・組織加工製品」とか、「再生医療製品」と呼ばれていたものに相当します。二に当たるものが「遺伝子治療薬」「遺伝子治療製品」と従来は呼ばれていた製品群に相当すると考えてよいかと思えます。また、一のイ、ロに関しては、それぞれ従来、組織工学製品、細胞治療薬と呼ばれていた製品群と解釈していいかと思えます。つまり、先ほどお示ししたベン図の右上のほうですが、薬事法の改正により、細胞・組織加工製品、遺伝子治療製品と呼ばれてきた製品、これらを合わせて「再生医療等製品」という製品カテゴリーができてると御理解いただければと思います。

「薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度」ということで、どういう形になっているかを説明いたします。従来の道筋ですと、臨床研究などの後に本格的な治験を行い、製品の有効性、安全性の確認を行った後、承認申請を行い、承認されれば市販されていくというルートが普通でした。

ここで、再生医療等製品の特性を考えていくと、大きな問題点がありました。1 つは、ヒトの細胞を用いることから、品質に化学合成物質のような均質性を求めることが非常に難しいということです。もう 1 つは、投与

する医師の技術というものは、経験や慣れとともに上昇することが多いことがありまして、有効性を確認するためのデータ収集あるいは評価に非常に長時間を要することが問題点として指摘されてきました。こうした問題点を解決するための方策として、新しい制度として、条件・期限を付して承認するという制度ができました。

どういうことかと言いますと、治験において、安全性の確認と有効性の推定が行われた段階で、条件・期限を付けて製造販売承認を与える。その後、市販後に有効性の検証と安全性の更なる検証を行って、改めて正式な製造販売承認を得るという形になります。こうしたことにより、患者へのアクセスをより早くすることができることがメリットとして挙げられると思います。

これが、医薬品医療機器等法の再生医療に関する改正の概要なのですが、この中で、この委員会に関係することとして、「基準」というものを考えていかなければいけないということがあります。基準の中には、旧薬事法、医薬品医療機器等法の中の基準には、2つの意味合いがあります。日本語だと「基準」と言われてしまうのですが、英語だと、1つは Standard と呼ばれる基準です。これはどういうものかと言いますと、旧薬事法、医薬品医療機器等法の第42条に書かれているのですが、保健衛生上、特別の注意を要する医薬品につき、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準ということで、具体的には放射性医薬品基準、生物学的製剤基準、再生医療等製品に非常に重要な生物由来原料基準などが挙げられます。そのほか、ここに挙げたような基準があります。

もう1つ、薬事法の中で「基準」と言われているもので、英語では Good Practice と訳される基準があります。これは薬事法上の医薬品等の製造販



売承認の要件として、製造販売業者が遵守しなければならない基準ということで、例えば GMP 省令、QMS 省令、GLP、GCP、治験薬 GMP、要するに GXP<sub>s</sub> と言われている基準です。この法律の中では、「基準」という言葉は 2通りの意味に使われていることに御注意いただければと思います。

再生医療等製品という新しいカテゴリーができましたので、こういった基準にも手を加えていく必要があります。これは飽くまでも私の意見ですが、以下のような基準に関して、策定あるいは改定が必要かと思われま

まず 1 つ目は、「生物由来原料基準」です。これは改定していく、あるいは再生医療等製品原料基準というように、独立して策定する必要があるかと思

います。というのは、今までの生物由来製品と比べて、生きた細胞を使うという意味で新しい原料という考え方と同時に、非常に先進的な製品ですので研究用にしか原料が製造されていないとか、いろいろな事情がありまして、そういったときに、どのように合理的な形でリスクを低減していくかということ

を基準の中で明示していかなければいけないということです。

もう 1 つは、GCTP (Good Cell/Tissue Practice) というものが策定されなければいけないということ

を考えています。それはどういうものかと言いますと、細胞・組織の取扱いと製造管理基準ということで、今までも、医薬発第 1314 号別添 1 というドキュメントの中に、細胞・組織を取り扱う際の基本要件、あるいは細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性確保の方策、あるいは細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性確保の方策というものが書かれていたのですが、これに関して、これは飽くまでも通知レベル

ですので、もう少し肉付けをするということと、後で説明します再生医療等安全確保法の中

でも使えるような形ということで、

こういった基準を策定していく必要があると考えられます。

そのほか、GXPに 関連する通知の中でも、再生医療等製品というカテゴリーができたことから、改定が必要かと思われま す。GMP、GCP、GLP、GVP、GPSP、GQP、いろいろありますが、ここで GCTP と GMP がどう違うかというお話をさせていただきます。

GCTP というのは、原材料あるいは製造工程の中で扱う細胞・組織の点から見たときの取扱いとか製造管理基準で、GMP というのは、医薬品等の製造承認における品質管理及び製造管理の基準ということで、GMP 側はどちらかという と最終製品側から見た品質管理、製造管理基準ということになります。ですので、細胞・組織を使ってある最終製品を作るという場合には、GCTP と GMP は両方適用になるということになります。いずれにおいても、細胞を使って製品を作るという意味では、CPC を使うわけですから、その中で具体的にどのような安全確保の方策があるのかというのを、この専門部会の中で議論していくという形になるのだと思っています。

最後に付け加えるような形ですが、そのほかに改定が必要なのは、治験届、不具合報告あるいは添付文書をどうするのか、そういった形に関する通知等も改定が必要になってくるかと思われま す。

次に、「再生医療安全確保法」の話をしてい たします。再生医療安全確保法というのは、医薬品医療機器等法には掛からない、医療としての再生医療・細胞治療を規制する法律ということになります。趣旨としては、「再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める」ということになっています。

特定細胞加工物の説明をします。また同じ図です。先ほど説明したとき

の話は、飽くまでも薬事法あるいは医薬品医療機器等法の中での話で、再生医療等製品と呼ぶという話でした。医師法・医療法の下で行われる再生医療・細胞治療に関して、新たに「再生医療安全確保法」というのができまして、薬事法下で使われる再生医療等製品の中で細胞・組織加工製品と、医師法、医療法の下で行われる細胞を加工したものを総称して、細胞加工物と呼ぶことになりました。医師法、医療法下で行われ、なおかつ再生医療等製品ではない細胞加工物につきましては、再生医療安全確保法の中では「特定細胞加工物」と呼ばれていまして、これには遺伝子導入細胞も含まれることとなります。

概要に戻ります。「法案の内容」としては、まず再生医療等の分類で、再生医療等というのは、再生医療及び細胞治療と大まかに考えていただければよろしいです。その再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じて、「第一種再生医療等」「第二種再生医療等」「第三種再生医療等」と3つに分類して、それぞれ手続が定められました。

また、再生医療等の提供に関わる手続として、後で説明しますが、仕組みが構築されています。また、再生医療等の提供において、どのような措置が必要かということも、インフォームド・コンセントなどをはじめとして書かれています。また、先ほども申しましたが、特定細胞加工物の製造は外部に委託することができるので、その許可等に関する要件の手続もここに定められています。

ここで改めて、「わが国の再生医療の現状」を説明いたします。現状と言いましても、これは去年の資料を借りてきたものなので、少し古いです。

再生医療、細胞治療とはどのぐらい行われているかと言いますと、枠組みとして、一番右の薬事のトラックで行われているもの、臨床研究あるいは

はそれを踏まえた先進医療・高度医療として行われているもの、もう 1 つは自由診療として行われているもの、この 3 つがありまして、薬事のトラックで行われているものの中では、製造販売承認を受けたものが 2 件あります。今、治験中なのが去年の段階で 6 件です。臨床研究あるいは先進医療のほうですと、臨床研究の段階は去年の段階で 84 件ということで、かなりここにもものが集中していることが分かります。

そのほか、自由診療があります。自由診療に関しては、国が今まで把握する仕組みがなくて、実態がまず分からなかったことが問題になります。数年前に、幹細胞投与後の死亡事例が我が国でありまして、そのほか、規制のない日本に海外から幹細胞を持ち込んで患者に投与するなどの事例があるということで、こういった点も問題だろうということがありまして、法律ができたということです。

「再生医療等安全確保法の対象となる医療の範囲」です。薬事のほうの再生医療等製品は、まず対象外です。再生医療、細胞治療の中でも、細胞を用いない再生医療というものは適用外です。細胞を用いた再生医療あるいは臓器や組織の再生を目的としない細胞治療というものが、適用の範囲になります。青とオレンジの所です。

再生医療等は 3 つのクラスに分けられて、提供の手続が決められました。第一種というものが、ヒトに未実施など高リスクの再生医療等です。第二種は、現在実施中などの中リスクの再生医療等です。第三種は、リスクの低い再生医療等ということで、例を挙げれば、第一種は ES 細胞、iPS 細胞等を使った再生医療等、第二種は体性幹細胞等を使った再生医療等、第三種が体細胞を加工して投与するような再生医療等ということになります。

第一種の場合は、高度な審査能力と第三者性を持った特定認定再生医療等委員会というところに、医療の提供計画を申請して、そこで審査が行われます。第一種の場合ですと、その後、厚労大臣の意見が求められて、そこで審査された後、提供開始になります。第二種は、特定認定再生医療等委員会での審査を経て、計画を厚労大臣に提出して、提供を開始することになります。第三種は、一定の基準を満たした認定再生医療等委員会の中で審査を行った後、厚労大臣へ提供計画を提出して、提供が実施されることになります。

第一種、第二種、第三種について、もう少し具体的にどういうものかと言いますと、イメージとして、第一種というものが、例えば、遺伝子導入リンパ球を用いた各種がん治療などです。一方、活性化リンパ球を用いたような従来の各種がん治療といったものは、第三種と想定されます。同じく、リンパ球を用いた各種がん治療であっても、遺伝子導入をしたかどうかなどによりリスクが違います。

また、脂肪幹細胞を使った治療においても、例えば自己脂肪幹細胞を用いた豊胸術、再建術のような homologous use、要するに採取した細胞の部位の機能と同じ機能を期待して投与するような治療の場合ですと、リスクは中という考えなのですが、そうではなくて、自己脂肪幹細胞を用いた腎疾患治療のように、採取した部位とは違う機能を期待して細胞投与するような、これを英語で言いますと、non-homologous use というのですが、こういった場合ですと細胞の挙動の予測が非常に難しくなるというリスクがありますので、1 ランク上の第一種とみなされる可能性が高いと思われます。また、iPS/ES 細胞などの場合ですと、新規性が高いということで、リスクが高いとみなされて、第一種ということになるかと思えます。

大体、リスクの要因としては、投与細胞のリスクファクター、例えば原材料とか調製過程、最終細胞調製品における新規性、純度、均質性、恒常性、安定性等と同時に、もう 1 つのファクターとしては、治療法の新規性とか、投与部位、投与方法によるリスクです。例えば治療法の新規性、投与量、自家由来か他家由来か、homologous use かどうかといったことが判断基準になるかと思われまます。

最後に「再生医療安全確保法と改正薬事法の関係」なのですが、このようになります。右のほうは再生医療等製品。薬事法あるいは医薬品医療機器等法の規制で、こちらは細胞を入手した後、企業の工場等で加工・保存を行った後、医療機関に戻すということになります。一方、再生医療等安全確保法のほうですと、医療機関の中で細胞を採取して、加工して、移植を実施するとともに、今回新しい法律では、外部の調製機関に加工の委託をすることができるようになっている。こういった形になります。

大まかですが、最近の規制の状況を説明させていただきました。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常に詳しい御説明をいただきましたが、複雑ですので、十分に御理解いただけなかった先生もいらっしゃると思いますので、御質問をいただけたらと思います。

法律としては改正薬事法、もう 1 つは再生医療安全確保法という、2 つの再生医療に関する法律ができたわけですが、この委員会で、特に薬事の審査をするということになると、主に改正薬事法が関係すると考えていいと思うのです。ただ、当然シームレスに、例えばヒト幹で今までやってきた、ヒト幹細胞を用いた再生医療というものが、治験という形のトラックに乗ってくる可能性もあるということです。だから、この再生医療安全確保法と、改正薬事法を全く切り離して別々のものという考え方ではなく、

ある程度関連を持って理解をして、これからの議論を進めていく必要があると思います。その辺を含めて、御質問はいかがでしょうか。あるいはPMDA側から御意見はございますか。吉田さんから何か御意見はございますか。

○吉田事務局長 特にありません。

○中畑部会長 御質問を是非いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○岡崎委員 九州大学の岡崎です。現在、我々の施設を含めまして各大学はほぼ同じ運用状況だと思うのですが、一施設内で複数の細胞加工ユニットが幾つかありまして、それぞれのユニットで異なる再生医療等製品を同時並行で製造をしています。この場合に、あるユニットで臨床研究薬、その隣では治験薬の製造を行なう場合には、施設全体を治験薬基準で管理する必要があるのかどうか。その辺が、現場での大きな課題になっています。実際に、この再生医療等製品を現状の法律規制の中で、画一的にこの問題が捉えられるかどうかです。是非その辺について御議論いただきたいと思います。

○中畑部会長 それに対する現在の考え方はございますか。

○佐藤委員 再生医療安全確保法の中で、特定細胞加工物の加工業者というのがあるのですが、その業者の施設の査察はPMDAが実際は行うことに大体決まっています。もちろん薬事のほうの再生医療等製品の製造所の査察もPMDAが行うということになっていますので、PMDAの中でその辺の整合性が取れてくると私は予想しています。

○中畑部会長 その点について、何かほかに御意見はございますか。岡崎先生、よろしいですか。

○岡崎委員 それは時間とともに収束していこうという考え方でよろしいでしょうか。

○佐藤委員 具体的に現場の問題点が出てくると思いますので、そういった現場の問題点をできるだけここで出していただいたほうがいいのではないかと思います。私は本当に CPC に関しては、評価法はやっていますが現場の製造というのは正直やっていないので、そういった現場の整合性をどう取るか、どこに問題があるのかも分からないと言えば分からないので、もしよろしければ、そういった現場の問題点をここで出していただいて、どう議論して、どう整合性を取っていくか、それこそここで議論していったらいいのではないですか。

○中畑部会長 ありがとうございます。青井先生、どうぞ。

○青井委員 再生医療新法ができて、加工等を行う企業等が業として認められたということです。この加工物の品質とか、製造工程に瑕疵があった場合の責任の所在がどこになるかについては、今はどのような考え方なのか、あるいは現行の出されている法律等から読み取れるのか、今後そこを何らかの形で作っていかないといけないのか。それについてはいかがでしょうか。

○佐藤委員 基本的には、加工業者と医師との間の契約になりますので、そこで詰めていくというのが答えなのですが、その中で、どこまでという、製造所で守らなければいけない事項というものはあるはずですが、CPC の中で瑕疵が本当にあればそれは製造所側の責任になるとは思いますが、最終的には医師による医療行為の範疇なので医師なのでしょうけれども、その契約自体で、あるいは製造所の管理の仕方自体では、製造業者の責任になっていくという考え方かなと、私は個人的には思っています。

○中畑部会長 松山先生、何か御意見はございますか。

○松山委員 正におっしゃるとおりです。再生医療新法のほうは、飽くまでも受委託なので、使おうとしてオーダーした医師の責任になります。一方で、薬事



のほうは製造物のほうがメインですので、物としての責任が製造業者に掛かってくるということです。ですから、再生医療新法のほうは、実はクオリティが低いものが shipping されたとしても、それを投与するかどうかは医師の判断に任されているので、その部分は本来は議論すべきだったのだろうと。PMDA の場合は議論する場ではないですけれども。

○青井委員      そうなりますと、先ほどの岡崎先生の御質問からの議論とも関係するのですが、現場の医師としては、医師に責任が掛かるわけですから、本来的には、施設としてきちんとしているかというのも、製造・加工を委託する医師が audit に行って、これでいいか悪いかということと言うというのが、その中での契約で、これなら OK、この手順で作ってくれたら OK ということになるべきで、瑕疵があったときはその契約の中でという話だと思うのですが、一方で施設として認定されるのは依頼者側ではなく、厚生労働省のこちらなのではないでしょうか。そういう形でなされるというところで、それはそうでなければ医師もみんな専門家ではないのでうまくいかないと思うし、契約といっても対等な知識がない中ですので、限界があると思うので、いいと思うのです。

そのときに、製造施設としての許可が下りるというレベルが、先ほどの議論でこれからということではあるのですが、基本的なスタンスとして、薬事における製造施設、設備に絞って言うと、そのときの求められる要件、基準と、この新法における基準のレベルの違い。あるいは医療機関そのものの内部、大学や大学病院の CPC で求められる基準を、どういうレベルで設定するのか。均一なレベルをお考えなのか、業者は一緒だけれども大学だけが違うのかとか、その辺りの基本的なところについて、何かお考えは今の時点であるのでしょうか。

○中畑部会長　ここで議論すべきことではないような気がします。ここは PMDA として、薬事に関わる CPC について議論をしていくということで、再生医療新法で、医師主導で行われる再生医療も恐らくは第一種、第二種という審査を受けて行われるわけですが、それは薬事のトラックとは違うトラックに乗って、同じ CPC を使って再生医療は行われるのですが、その要件をどうしていったらいいかというところまでは、この委員会では踏み込めないと思います。そういう問題も考えながらやっていくわけですが、同じ 1 つの施設、先ほど御質問のあった同じ施設の中で、薬事のトラックに乗って行われる再生医療等製品の CPC の製造と、この再生医療新法によって行われる医師主導で行われるものと、両方行われるとすると、当然薬事のトラックに乗っているものは、ある程度きっちりとした要件で行われなければいけませんので、それにのっとったような施設運営が求められるのは当然ではないかと、私自身は考えますが、その点はどうでしょうか。

○櫻井品質管理部長　PMDA の品質管理部です。補足させていただきます。今、先生方で御議論がありました法律の違いによって許可要件等は違うということで、これは法律上要件に規定があります。先ほど佐藤先生の 11 ページの下の図ですが、安全確保と改正薬事法との関係の所で、先生から再生医療等製品の薬事法の製造の工場のところ、臨床研究、自由診療の一番左の企業の工場、こちらが法の施行後は、PMDA が査察をする整理になっています。それぞれに許可の基準があります。

残念ながら、安全性確保法のほうの基準は、まだパブコメが出ていないものですから、ここで明確にお話をする事ができないわけですが、基本的に同じ細胞・組織を取り扱う設備としての基本的な要件というのは、同じでないとおかしい話になりますので、そういう観点でそれぞれの基準が

出来つつあるという状況です。

いわゆる許可の要件というのは、従来の医薬品と同じように、薬局等構造設備規則に準拠すれば、それぞれの基準に従った適合性のチェックを私どもがさせていただいて、それをクリアすれば許可は得られるということになります。

そういった制度の中で、いかに査察をしていくかという観点で申しますと、まずは基準適合性の観点から見せていただいて、あとは、例えば薬事のほうだと、上乘せの GCP の省令に合致したようなソフト要件という観点で、それぞれ同じ施設の中でいろいろなものを作っているという観点から申しますと、例えば取違いの防止がいかにできているか、無菌保証・交叉汚染といった観点の基本的なところは、極めて重要なポイントになろうかなと考えております。

○岡野副部長 関連する質問です。資料の 11 ページの下に「薬事法」と書いてありますが、「改正薬事法」と書くべきですよ。

なぜ聞いたかと言いますと、今までの臨床研究、自由診療を全て一括して、再生医療安全確保法とした場合、安全性確保の対策の必要度で、第一種、第二種、第三種と置いたわけです。改正薬事法での、いわゆる PMDA での審議というのも、この第一種、第二種、第三種という考え方に基づいてやっていくのかとか、どれも薬事適用として出てくる可能性もあるわけですよ、安全度の違いとして。それはどのように考えているのですか。

○佐藤委員 PMDA への質問だったかもしれないのですが、基本的には、幹細胞の品質安全性確保に関する五指針とか、ヒト自己同種由来細胞・組織加工製品の安全性品質確保に関する指針の中で、製品ごとにリスク分析をして、

リスクをどのように低下させるかという策を練って、品質安全性の確保をしてくださいということが書かれています。基本的には、薬事で来た場合には、品目ごとにリスク分析をして、その安全性、品質を評価するとなっているはずです。

○岡野副部長 そうなのですが、なぜ今回議題に出させていただいたかと言いますと、CPC の今回の基準を考えていく場合、第一種、第二種、第三種のどれに関するものも薬事として出てくる可能性がある。その場合、その安全性に応じて、ある程度基準を考える必要があるのか、それとももう unify にして、薬事法はこれでいこうということにするのか、そこを考えておかないと、ここで 3 種類の議論をするのか、あるいは 1 種類でいいのか、そこはお考えいただきたいなと思います。私はノー・アイデアです。どう考えるべきかという御意見をいただきたいと思っています。

○中畑部長 確かに PMDA としては、再生医療製品という形で薬事のほうに入ってくるとすると、そこで申請されるものが、安全確保のこちらでいうと、第一種に相当するものは当然厳重に審査をしますが、同じ基準で三種のレベルのものであっても、基準としては同じ審査という解釈でしょうか。

○本田再生医療製品等審査部次長 再生医療製品等審査部です。基準ということで申しますと、再生新法のほうで 3 つのカテゴリーに分かれています。薬事のほうでは、そのようなカテゴリー分けがなされることはありません。実際に審査をするときに用いる指針ですとか、考え方は共通しております。先ほど佐藤先生から御説明いただきましたように、基本的にはその品目のリスクに応じて、同じ考え方の中でも、リスクの高いものであればより厳重にというわけではなくて、同じものの中で、リスクの高さに応じて必要となる資料の厚みですとか、そういうものが変わってくると考え

ています。

○岡野副部長 科学委員会では、先ほど言いましたように、基本的な考え方を提案するのがこの委員会ですので、我々は規則に関する文書を作るわけではないと思います。ところが、実際の practical に第一種に相当するもの、第二種に相当するもの、第三種に相当するリスクのものが、それぞれ改正薬事法適用として申請されてくる可能性はありますよね。それぞれについて、そのリスクに応じて考えるというなら、やはりこの第一種、第二種、第三種に相当するものの CPC の requirement というのは、ある程度この段階で考えておかないと、実際の審査が成り立たなくなるのではないかと思ひまして、ここではそのような文書化というよりは、どういう考え方でやるかといったことを議論すべきかどうかというところをお伺いしたいと思います。

文書にするのは、ここの委員会のミッションではないですから、そこはやりませんよ。ただ、実際の審査をどのように、それぞれの再生新法と合わせて考えるかどうか、そこはやっておかないと、作業量はかなり変わりますので、最初に clarify したいと思っています。言っていることは分かりますか。

○本田再生医療製品等審査部次長 はい。御指摘ありがとうございます。御指摘に対するお答えになるかどうかというのは、ちょっと不安なところはございますが、CPC が今回のトピックスということですので、CPC ということになりますと、基本的にはそこで何を扱うかということが問題になってくるかと思ひます。

再生新法のほうでの一種、二種、三種というのは、そのものの持つリスク、例えばそういうものが異所性のものであったり、増殖性のあるも

のであったり、そういうものの、人に対するリスクの大きさということで分類がされていると思います。

一方、CPC のほうになりますと、扱うもののリスクの大きさによりますので、例えばヒト由来の生きた細胞を扱う場合、そうではない生物由来原料を中心に扱う場合、そういうものによってカテゴリー分けが必要とされる要件も変わり得るだろうと考えますので、必ずしも新法のほうの一種、二種リスクではなく、扱うもののリスクに応じた基準、考え方等が必要になってくるのではないかと考えております

○松山委員

基本的に CPC で regulation の考え方を出すときのゴールをどこにするのかを考えると、品質として、いいものを作るわけですよね。そのときに品質だと、恐らく minimum consensus と言われているものと、品目によってアドオンしてくる品質があるはずで、ミニマムの部分を CPC でどう考えるかというのが、まず私は根本ではないかと思えます。

そう考えると、一種、二種、三種でも、基本的にこういう考え方だというメッセージに関しては共通のものであろうと。例えば途中で使われるものが、センダイウイルスとかを使うのであれば陰圧にしなければいけないとか、アドオンになるかもしれないから、それについては、多分考え方を示してあげるのだろうということになるのではないかなと思うのですが。

○岡野副部長

こちらの厚労省の、今はヒト幹委員会と言いまして、そちらでもいますけれども、なるべくこの PMDA の委員会との整合性をもって考えようということに議論が進んでいますので、恐らく minimum requirement というのはよく分かりました。薬事が出てくる限りにおいては、これだけは守っていただかなければいけないというのは絶対にあると思いますし、そ

のリスクに応じてかなりアドオンされてくると思います。

そういう場合、やはり第一種、第二種、第三種と、再生新法とのある程度の対応図みたいなものをプロポーズしていかないと、再生新法との兼ね合いで、かなりダブルスタンダードになるのもよくないと思います。ある程度の対応表みたいなものは出せるように、この委員会としては提言したいと思いますが、そういう考え方はいかがですか。

○松山委員      それに関して、よろしければ私も考えてみようかなと思います。  
minimum requirement というのは、基本的に取り違えないということと、感染、バクテリアなどが入ってこないということと、プラスでオペレータに対してどのぐらいリスクを少なくするか、アドオンの部分が掛かるぐらいなのかなと思っていて。一種、二種、三種に関しては、確かに三種というのは、そんなに取り違いもないかもしれないし、むしろ一種のほうは比較的長い期間扱うからというアドオンは入るかもしれないのですが、そこは明確に分けるのか、あるいは分けずに「こういう場合には」という書きぶりにしていくかという、2つの考え方があると思うので、たたき台を用意させていただこうかなと思います。

○中畑部会長      まだまだ議論はあると思いますが、最後に、今後のこの部会での議論の進め方ということで、提案をしたいと思います。まだ、どういう形でこの部会で議題を取り上げていくかということで、先生方から、是非こういうことを議論してほしいということで、メールを通じて提案をいただこうかと考えていますので、その席でまた議論をしたいと思います。

#### <議題4：CPCに関する検討議題について>

○中畑部会長      引き続きまして、次の「CPCに関する検討課題」に移ります。当部会で

は、具体的に今後議論検討すべき CPC に関する課題を特定する必要がありますが、関連資料として、この 3 月まで行われた第 1 期の科学委員会の細胞組織加工製品部会、そのときの名前は専門部会でしたが、そこで既に CPC の議論が始まっておりますので、そこでどのようなことが議論されたかという内容も含めて資料を作っていただきましたので、それについて説明していただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○吉田事務局長 お手元の資料 4 に基づき、簡単に「CPC に関する第 1 期の科学委員会における議論」の状況を説明いたします。1 ページは、検討の経緯です。第 1 期の細胞組織加工製品専門部会においては、具体的な CPC の議題として、平成 25 年 12 月の第 8 回、平成 26 年 2 月の第 9 回の部会で御議論いただきました。新しい CPC 専門部会のメンバーでもあります森尾先生、松山先生、それから第 9 回においては京都大学の前川先生、新しい部会のメンバーでもあります金子先生に、それぞれ CPC の設備等について御紹介いただきました。

第 1 期のまとめというほどではありませんが、どういうことが議論されたかを枠でくくっております。2 回議論を行い、主な議論内容としては、異物混入を防ぐための構造設備、あるいは作業者と物の動線、環境モニタリング、機器のバリデーション、手順書等、国内で稼働中の CPC を例にとりながら、ハード、ソフトの幅広い議論が行われ、引き続き検討事項として、これらの構造設備基準等の実際の運用に際しての科学的な事項について議論する意義があるだろうというような形で締めくくっております。

参考までに、2 ページ以降については、先ほど紹介しました第 8 回、第 9 回以外も含め、CPC に関わると思われる発言のあった部分について



抜粋させていただき、更には具体的な問題提起のような形になっているところについては、僭越ではありますが、事務局の独断で下線を引かせていただいております。

例えば、第 3 回の際に中畑部会長からの発言の中にも、CPC の施設基準のようなものが必要ではないか。あるいは、2 つ目の●ですが、岡野副部会長からはプラクティカルな基準を作っていないといけないのではないか、というような発言がありました。第 4 回においては、第 1 期の委員でありました澤先生から、諸々の基準に関して今のレベルが求め過ぎているのではないかというような問題意識、minimum requirement をどう考えるのかというようなことが大事だという発言がありました。

3 ページですが、第 8 回の部会においては、森尾先生から構造要件に関して、構造設備要件が必要であろうということで、入口で臨床用 iPS 細胞のようなしっかりしたマスターがない場合に、無菌性物質などを全部保証できるかは難しいので、これからどれぐらいまで上げ下げするかが議論になるだろうというような御発言がありました。それから、衛生管理基準書を作って記録を残すべきだというような御発言もありました。

第 9 回ですが、このときには豊田先生からの発言ですが、各施設がどのように運用しているのか、どういう基準でやっているのかをお互いになかなか認識できず、全体像がなかなか捉えられていないのではないかと、仮にガイドラインがあったとしても、それをどう捉えるかは各先生方も各施設で考え方が違っているのではないかと、この辺りの運用がどうなのかを情報収集するのは意義があるのではない

か、というような御発言もありました。

4 ページですが、前川先生からは、神戸も入れた 7 大学 1 施設という特定のグループの中でいろいろと議論をしているということですが、その中で、いろいろな情報の交換を行っているが、それを全国レベルにどうやって持っていくかも、なかなか難しいというような御発言もありました。中畑先生からは、CPC の構造上の問題ですが、いわゆる治験薬として使っていくレベルの CPC は、ヒト幹レベルでのものとはまた切り離して考える必要があるのではないか、というような御発言がありました。今後の課題に関しての御参考までということで、まとめさせていただきました。以上です。

○中畑部会長 　　ただいまの説明に、御質問等がありますか。

○岡野副部会長 　非常に多くのやらなければいけない問題がありますが、やはり委員会の開催回数など、スピーディーにやっつけていかないといけないと。先ほどからありますが、minimum essential の考え方を出していくことは大事だと思いますので、何について議論をするかだけでも、ハードウェアと運用と、危険度に応じて変えるべきかという辺りのキーワードだけでも少し皆様に出していただいて、来週から practical に議論に入るのはどうでしょうか。

○中畑部会長 　非常に建設的な御提案がありますが、一応キーワードだけでもここを出して、この部会で検討すべきものを絞り込んでいったほうがいいのではないかと。今挙がっているのは、minimum requirement が 1 つと、施設基準をどうするかがありました。

○岡野副部会長 　危険度に応じて、どういう配慮が必要でしょうか。

○中畑部会長 　危険度に応じて、どう配慮をするかと。ほかに何かありますか。

○青井委員 要は、危険度に応じてと、大きくはそこに入ると思うのですが、その危険度を考えるときの関心事項を絞る。それで、新法のほうの一種、二種、三種に関しては、医療行為全体としての危険度の分類で、なかなかフローチャートを作成するのは御苦勞な作業だったと思うのですが。ただこの CPC の要件で言うと、あの中にある例えば新規性の問題や、homologus か non-homologus かということは余り関係ないのではないかと。これは私見ですが。一方、あそこでも関心事項になった自家か他家かとか、純度、均質性とか、ワンロットサイズという関心事項については、この薬事のほうでの CPC のアドオンのときにも注目すべき事項になるだろうと。その項目立てがあり、どういうところに着目して、それに対してどのように、例えば 10 個作るのと 1 万個作るのでは何か違うかもしれない、ということを立てていき、具体的に。

○岡野副部長 おっしゃるとおりで、1 対 1 対応はなかなか難しく、もともと規制する対象が違って第一種、第二種、第三種とやっていたので。CPC における危険度と大まかなベン図みたいなものが出てくると、今後やっていく人も分かりやすいのではないかと思います。

○紀ノ岡委員 教えていただきたいのですが、minimum requirement を考える際に、ここは改正薬事法での minimum requirement なのか、それとも根本的なもっと新法も含めた哲学からくるのか、どういう観点からなのか。ちょっと向きが違うような気がして、ベースから上がっていくのか、改正薬事法から上から下がっていくのかという方向性も教えていただきたいのですが。

○中畑部長 それは、ここの部会で議論するということになると思いますが、基本的には一番関係するのは、やはり改正薬事法に則ってのこの部会の議論

になりますので。ただ、先ほどから議論がありますように、この新しい再生医療新法から上がってくるものも、再生医療製品を作るのは外の業者が作るということで、その業者の作った細胞を使って実際は治験のトラックに乗ってこない形でスタートをすることになってきますと、その業者の作る物について、ある程度ここでも議論をしなくてもいいのかという問題もありますので、やはりその辺りも含めて一応幅広く議論したほうがいいかなとも思うのですが、その辺りは佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤委員

先ほど申し上げたのですが、恐らく再生医療、細胞治療の製品、あるいは医療というのは、リスクファクターがいろいろ多様なのですね。その中で、要するにどのようにリスクを下げていったらいいのかが、我々のやるべきことだと思います。ですから、まずやらなければいけないのは、CPCに関連してリスクファクターをとにかく挙げるのがまず1つです。いろいろなケースを想定してリスクファクターがあり得るわけで、そのリスクファクターごとに、CPCに関連してどのような合理的なリスク低下措置が取れるのかを議論していく。そうすると、いろいろな製品でリスクファクターの組合せがあると思いますが、その組合せの中でそれぞれのリスクファクターに対して合理的な措置が、こういうものが取り得るということで、総体としてCPCに関連してリスクを下げるができるというような仕組みになれば、なかなかいいのではないかと考えています。

それから追加なのですが、先ほど再生医療製品等審査部次長の本田さんから説明があったことに関連して、新法の高、中、低というリスクの分類は、実は審査体制の区分に過ぎないと考えたほうがいいと思います。

要するに、どのぐらい専門家の目を入れるべきかという問題で、高、中、低となっているだけであって、多くの目が入らないとか、チェックする機会が少ないからといって、基準を緩くしていいというわけではないと考えたほうがよろしいかと思います。

○中畑部会長       それに関連する発言ですか。先ほど岡野先生から提案があった幾つかのキーワードを挙げてほしいということで、今、かなり具体的に CPC に関係するリスクファクターを挙げて、それに対して議論をして。そのリスクを低減するような提案もここで議論していくのは 1 つの、薬事のトラックにしても、この再生医療新法のトラックにしても、最終的にはそれが生きてくるだろうということで、それは非常に建設的な御意見だと思います。

○佐藤委員       リスクファクターでも、もちろん先ほど先生がおっしゃっていたようないろいろなものがあると思います。ロットのサイズとか、自家、他家とかいろいろなファクターがあり、それごとにやはり合理的な装置というのは何かを議論していくことが有効かと思います。

○中畑部会長       そのほか、要するに minimum requirement はどうするかとか、施設基準はどうするか。これもかなりだぶりますが、危険度に応じた事項をどう考えていくか。それから、自家、他家をどうするかというようなことも含めて、この部会で議論したらどうかというようなキーワードが上がってきましたが、何かほかにありますか。

○松山委員       今のベースのアプローチの部分のところで、恐らくソフトとハードを切り分けて各々どう対応できるかということと、それからソフトとハードをインディペンデントにやってしまうと、両方ともハイスペックが求められてしまって、ハードで 60 点であってもソフトで 90 点取ればいい

という考え方があるので、ハードとソフトを切り分けるのと、もう 1 つそこら辺のマージナルゾーンみたいなものも今回議論していただければ、非常に practical になるのかなと思います。

○岡野副部長 恐らく、ハードウェアと運用をどう考えるかということですよ。そこも、基本的な考え方であったり、キーワードとして出していったらよろしいのではないかと思います。

○中畑部会長 では、一応これについてはそのようなことを基本に。また、具体的に今後の議論の進め方ということで、先生方には恐らくあとで整理をしてメールでお伺いする形になると思います。

○谷委員 先ほど佐藤先生の御説明で、獣医薬の話も出てきたと思うのですが、この会議はヒト用製剤だけに限るといえるのでしょうか。動物用製剤や、例えば異種由来の(ゼノ)細胞移植をやるといった実施することもあり得ると思いますが、それらもここで議論することになるのでしょうか。

○佐藤委員 それはあり得ますが、それはその部会の中で相談して決めていただければと思います。時間の関係などもありますので。

○中畑部会長 確かに非常に難しい問題で、ゼノ、特に豚の中でヒトの組織を作って、それを実際に再生医療に使おうというようなことも実験的には行われていますし、治験で将来やろうということを考えておられる先生もいますが、その辺りのことまで踏み込んで議論をするかどうか。それについて、ちょっと難しい問題はありますが。

○谷委員 現在、我々の CPC 施設では、動物由来細胞は持ち込まないという基準を定めており、一般的に多くの施設で同様な基準が用いられていると思いますが、先ほど獣医薬製品が新薬事法の箇所に出てきたものですから、ちょっと気になりましたのでお聞きしました。

- 岡野副部長 その辺りの運用に関しては、それぞれの施設のポリシーがあると思いますが、必ずしもそれを unify してしまいますと、どうしてもフィーダー細胞でこれを使わないとこの細胞に分化しないというのが結構あります。
- 谷委員 その中にヒト iPS 細胞の培養に用いるフィーダーとしての MEF 細胞の利用についても、CPC で実施する場合には問題となるため、今困っているのが現状です。
- 岡野副部長 ですから、余り比較的各論にならずに、一般的な考え方をまとめていき、あとで各論を貼り付けていくというような感じで議論したいなと思っておりますが、よろしいでしょうか。
- 中畑部長 ということで、よろしいでしょうか。フィーダー細胞まで行きますと、確かに一種のフィーダー細胞を使った例が結構行われています。それを今までもずっとアメリカの FDA などでもそれを認めてきたものもありますので、それが全て駄目というようなことにはならないだろうと思えます。その辺りの議論はしてもいいと思えます。
- 岡野副部長 もちろん、議論することは宜しいかと思えます。
- 中畑部長 ほかにはいかがですか。
- 金子委員 各論に入ることになってしまうのかもしれないのですが、是非リスクファクターの中の特にハードのところ、いわゆる今のキャビネットなど以外に、どんどんフローサイトを製造行程に入れてこようとか、いろいろな新しいテクノロジーが入ってくるときに、例えばフローサイトである程度無菌操作を保證するにはどうすればいいのかということが出てくると思えます。例えば、ジェットインエアなら危くてフローセルならいいとか、いろいろな考え方があると思えますので、そういう現実的に

すぐにでも使われそうな機器を CPC のハードにどう取り込んでいくかを、少しリスクファクターの中で御検討いただければと思います。

○中畑部会長       それは非常に重要なことで、正にこの委員会で検討すべき課題で、今のサイエンスの進歩に合わせていろいろ考えていくことになりますので。

○岡野副部会長     特に、多能性幹細胞を用いる場合、ある特定の細胞に誘導して、それを移植することになりますので、要らない細胞は入ってきてはまずいわけで、そこは単に培養条件だけで除けない場合も多いので、細胞を分離する。その場合、FACS でやるのか、それとも開放系のセルソーターでいいのかとか、完全閉鎖形にするのか。ここは、いつかは議論しなければいけないことだと思っていました。実際の会社名のベクトン・ディッキンソンとかミルテニーなどは、どんどん新しい機種をやってきまして、それを何をもってよしとするかは、絶対それぞれの審査で迫られますので、基本的な考え方をしておくのは大事ですよ。

○中畑部会長       それも 1 つの議論する課題になってきたということで。ほかには何かありますか。

○長村委員         確認させていただきたいのですが、minimum requirement を満たせばいいのではないかと言われればそれまでかもしれませんが、一応今回のものが PMDA の CPC ですので、この CPC の範囲が製造承認後のいわば産業化されたような CPC まで含めてのものという理解になりますか。それとも、その前のもう少しまだ発展途上の再生医療ということを考えて、治験レベルとか。そこが、この委員会名簿を見ましても、産業界の人が入っていないようですので、そういうアカデミア等が主体となってやっている治験の部分の CPC が危ないので、そこを主というイメージなのではないか。



- 中畑部会長           そうですね。それについては、余り考えていなかったのですが。
- 岡野副部会長       非常に大事な問題だと思います。恐らく暫定承認をやって、そして本承認となりますと、患者数が大分変わってきますよね。そうすると CPC のスペックが 10 倍スケールアップしますと、基本的な考え方は全く変わってくる可能性がありますので、まずはこれから新しい申請が行われてきますので、まず暫定承認までのところと、それ以降をどうするかはある程度分けて考えなければいけないと思います。まずは、いろいろな新しい申請が起きてくることを念頭に考えていきたいと思います。完全に 100 万人を対象とした工業化となりますと、ちょっとまた different world になる可能性がありますから、そこまで間に合うかどうかは分かりませんが、重要な問題だと思います。
- 中畑部会長       この部会でも 1 つの議題になり得るのではないかと思います。ほかにありますか。
- 岡崎委員           品質保証の点について確認させていただきたいと思います。現在、各施設の中で、CPC 専属の管理、運営されている方がいらっしゃるかと思うのですが、その中で行われるプロセス、それは主にプロジェクトリーダーの方が立案したものがその CPC の 1 つのユニットの中で行われていると思います。その場合に、製造責任者、品質責任者は、主にプロジェクトの方が担当される場合が多いと想定しているのですが、その場合に最終品質保証をして出荷判定を行うのが、運営部の CPC のセンター長になるのか、あるいはそのプロジェクト側から出た品質責任者になるのか、そこを一度明確に御議論いただきたいと思います。
- 中畑部会長       CPC の施設基準の中にも広い意味では入ってくるのではないかと思います。CPC の運営そのものについても、ある程度この部会で議論をす

るということでもよろしいでしょうか。ほかにはいかがでしょうか。

もう 1 つは、先ほども出てきましたが、佐藤委員のプレゼンの中で、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、いわゆる GCTP 省令のパブコメが資料 5 にありますので、一応それについて機構から簡単に説明をいただき、今後の議論にも非常に必要なことだと思いますので、よろしく願いいたします。

○角井品質管理部調査役 この省令案の原案の作成作業は、主に厚生労働省の厚労科研の研究班において、昨年度の後半、ここにいらっしゃる先生何名かの御参加もいただき、行われてきました。我々はその作業に、現に医薬品 GMP の調査を行っている立場から、技術的なコメントを差し上げるということに関わってまいりました。そういった関係にあるという前提の下、この省令案の解釈等の役割は、基本的には厚生労働省にあるということですが、本来であれば厚生労働省に御説明いただくべきところかとは思いますが、御指名ですので簡単に御説明いたします。

「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(案)」。

実はこの薬事のいわゆる CPC の基準としては、先ほどからお話にもありますように、運営とハードの 2 つの基準があります。ここで御案内差し上げます省令は、そのうちの運営に関する基準の案です。別途、ハードに関する基準案についても、同じ期間、4 月から 5 月末にかけてパブコメ募集にかけておられますが、この場では資料が出されておられませんので、これから申し上げるところ運営に関する基準案の概要について、パブコメ募集がこのようになされたというものです。

113 ページから説明申し上げます。

(1)定義として、御覧のような新しい言葉は、医薬品 GMP の省令には

ない新しい言葉で、この再生の省令案を作成するに当たって定義がなされているという状況です。医薬品 GMP のほうにある言葉も改めて再生の省令案で定義がなされているところです。

(2)適用の範囲。これは法令マターですので、説明を省かせていただきます。

(3)品質リスクマネジメント。この管理を行うに当たり、品質リスクマネジメントの活用を考慮してくださいと。

(4)製造部門及び品質部門。製造部門、品質部門を設置していただきたいと。この2つは、独立していなければならないということです。

(5)製造管理者。製造・品質管理業務を統括して、適正かつ円滑な実施が図られるように管理監督をする方を置いてくださいということです。

(6)職員。責任者を適切な人数配置する。それから、能力を有する人員を確保する。職員の責務、管理体制を文書により定めなさいということです。

(7)製品標準書。①から⑥に関する事項に関して品質製品標準書を作成し、品質部門の承認を受けなさいということです。

(8)手順書等。①から③にかけて、衛生管理基準書、製造管理基準書、それから品質管理基準書といった基本的な文書に加え、④、115 ページにかけてア～サとありますが、こういった手順に関して文書化を行ってくださいということです。

(9)構造設備。細かな要件があります。先ほど申し上げたように、ハードに関する基準が別途ありますが、こちらの基準における構造設備に関する要求事項は、製造する物が明らかになって、具体的にどんな製品を作るかが明らかになった上で初めて要求される事項が決まってくるよ

うなもの、という仕分けで、ここに書かれているものが求められています。どのような製品が作られようと基本的にハードの要件として求められるべき事項については、別途のハードに関する基準のほうで規定される予定です。

(10)製造管理。これに関してもいろいろな要求が書かれておりますが、基本は、②の製造指図書に基づき製造を行うこと。それから③にありますように、製造記録を作成していくということです。

(11)品質管理。①はいわゆる参考品保管、サンプルの保管に関する要求です。②は基本的なことで、冒頭に品質部門が品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行う、記録を取るということで、具体的な事項は、ア～シに掲げられているとおりです。③については飛ばします。④も重要な規定ですが、品質部門に製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させるということです。

(12)製造所からの出荷の管理。品質部門が、製造管理、品質管理の結果を適切に評価して、出荷の可否を決定するということです。(13)バリデーション又はベリフィケーション。このバリデーション又はベリフィケーションの結果に基づいて、改善が必要な場合においては、所要の措置をとってくださいということです。

(14)製品の品質の照査。製造工程の一貫性、製品等規格の妥当性について検証することを目的として、定期的又は随時に製品の品質の照査を行っていただくと。その結果に基づいて、改善が必要な場合又はバリデーション又はベリフィケーションを行うことが必要な場合には、所要の措置をとっていただくということです。

(15)変更の管理及び(16)の逸脱の管理。変更に関してはその影響を評

価し、逸脱に関しては基本的な原因究明等を行って適切な措置をとっていただくということです。

(17)品質等に関する情報及び品質不良等の処理。品質情報、例えば苦情で品質に関する情報を得たときには、原因究明をして所用の措置をとっていただく。それから、品質不良又はそのおそれが判明した場合には、適宜報告をして、適切な対応をとっていただくということです。

(18)回収処理。回収が行われるときに、例えばその回収した製品を保管する場合においては、区分保管をしていただき、適切に処理をしていただくということです。

(19)自己点検。自己点検の結果に基づいて、改善が必要な場合には所用の措置をとっていただく。

(20)教育訓練。①～⑤にかけていろいろありますが、必要な教育訓練を計画的に実施するという事です。

(21)文書及び記録の管理。①、およそ文書を作成・改訂する場合には、承認、配布、保管等を行う。②、作成、改訂等を行うときには、日付を記載するとか、それ以前の改訂履歴を保管するようにしてください。③、文章の重みに応じて、保管期間が規定されているところです。

(22)記録の保管の特例。厚労大臣が指定した再生医療等製品に関しては、厚生労働大臣が指定する期間保管するようにすることができるという規定です。現在、医薬品 GMP においても同様の規定がありますが、指定はないところで、再生医療等製品に関しても、この指定は恐らく当面はないのではないかと思います。ただ、必要に応じ、その都度厚労省にて検討がなされることになろうかと思えます。

簡単で雑駁な説明で恐縮ですが、以上です。

○中畑部会長　　これについては、既にパブコメが 5 月 29 日で締め切られておりますので、今パブコメを整理して、恐らくこれからこの省令が更に局長通知あるいは課長通知という形でだんだん落とし込んでいき、最終的にはそういうものが作られてくるということです。これは一種の法律ですので、ある程度この CPC の部会で検討するのも、これに則って運用することになりますので、この CPC を運用するに当たっての科学的に見た留意事項をここで列挙して、実際審査をするときの参考にしていただくと。恐らくそういう形で、今後、議論は進んでいくのではないかと思います。そういう考えでよろしいでしょうか。

○岡野副部会長　　かなりいろいろな項目が網羅されていると思いますが、実際に practical にこれを運用する上でのどういった留意点があるかですとか、先ほど佐藤先生がおっしゃったように、どういったリスクファクターが一番あり得る場合で、それを回避するためにどうするかといったところを議論して、ある程度考え方を出すことは、やはり今後こういう再生医療をするコミュニティーにとっても一番役に立つのではないかと思いますので、時間の限りもありますので、この中で一番重点的にやるところをある程度皆さんに御意見を出していただいて、それを議論していくということで、いかがでしょうか。

○中畑部会長　　先ほどキーワードで挙げていただいたことを中心にして、この省令の中にいろいろな所が出てきますので、サイエンティフィックに見てそれがそこで本当に留意すべきことをこれから取り上げていくという、恐らくそういう立場になるのではないかと思いますので。一応、今日はいろいろな情報が先生方の所にいったと思いますので、もう一度持ち帰ってしっかり読んでいただいて、私自身も頭を整理して、今後の議論の進め

方ということで、実際にいろいろな御提案をいただきたいと思います。

この通知についても、Q&A という形で更に解釈も後に加えられて、実際に各事例をどういう形でこれから審査していくのかというようなことで、具体的にいろいろなことが落とし込まれてくると思いますので、そういったところの議論の参考になるようなこの部会での検討を期待していきたいと思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

ということで、この部会の今後の進め方としては、先ほどありましたような議論のキーワードを挙げていただいたことが基本になると思いますが、何かそのほかにこの時点で追加で発言したい方はおられますか。今後の具体的な議題等については、後日メールで事務局からお送りしたいと思いますので、忌憚のない御意見をそこに寄せていただいて、先生方から出されてきた意見を汲み取って、この次からの議論をどう進めていくかを決めていきたいと思います。方向としてはそういう方向を考えておりますが、岡野先生何か意見はありますか。

○岡野副部会長　それではよろしいかと思ひます。あと、何か皆様のほうでこういうところを議論していただきたいというのがもしメールでありましたら、御提案いただければ、そこは中畑先生と私でどういう議題を選んで次回やるかを決めて、それを議論することも取り入れていきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

#### < 議題 5 : その他 >

○中畑部会長　こちらで用意した議題は以上ですが、事務局から何か追加事項はありますか。

○吉田事務局長　今、決まりましたとおひ、本日の議論を踏まえまして、今後この部会

でどのような形で議論を進めていくのかとか、キーワードといったものについて、御提案いただくフォーマットをメールで各先生方にお送りいたしますので、それに御記入いただいて、メールでお返しいただくという形でやらせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

先ほど、新井先生が遅れてまいりましたので、自己紹介をお願いいたします。

○新井委員 東大薬学の新井と申します。科学委員会からこちらに参加させていただいております。余りこの領域を知らないのですが、脂肪細胞のほうで少し初めの頃に関与していたので、勉強させていただければと思います。よろしく願いいたします。

○吉田事務局長 次回の部会については、また日程を追って御連絡させていただきたいと思います。以上です。

<閉会>

○中畑部会長 それでは、本日の専門部会はこれまでとさせていただきます。皆さん、活発な御議論をありがとうございました。