

再生医療実用化に資するガイドラインと国際標準の動向

廣瀬 志弘^{1*}・伊藤 弓弦²

再生医療分野における開発ガイドライン

再生医療実用化に資するべく、医療機器などの開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業¹⁾/次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業²⁾が、2005年度から経済産業省/厚生労働省の合同事業により開始(2015年度からAMED事業)され、再生医療分野の開発ガイドライン・評価指標が策定されつつある³⁻⁵⁾。これまでに、「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」「除染パスボックス設計ガイドライン」「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン」「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン」「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン(手引き)」ならびに「再生医療等製品の製造所における顕微鏡の設置と維持管理に関するガイドライン(手引き)」を策定した。

再生医療等製品に関しては、2018年2月現在、日本ではわずかに5品目が製造販売承認を取得した状況であり、再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していくことが強く求められている。再生医療の産業化を促進するためには、再生医療等製品を製造する企業の参画が必須であるが、再生医療等製品の製造に使用されているクリーンルーム型 cell processing facility (CPF) は建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミス防止など、安全性を担保するために、現在、これらのプロセスは、ほぼすべて手作業で行われており、再生医療の普及化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。

細胞加工操作を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、再生医療新法が制定された現在、臨床研究をより迅速に発展させるためには細胞加工機関との連携が必要であり、国民の要望にも合致する。こうした状況を鑑みると、医療機関と細胞加工機関の間の細胞・組織搬送プロセスに関するガイドラインをあらかじめ策定

しておくことは十分に意義のあることである。このような再生医療製品製造に関する至近の将来像を鑑み、再生医療WG (working group) において、開発ガイドラインを策定し、策定されたガイドラインは、経済産業省ホームページにて公開されている¹⁾。

再生医療に関する国際標準化

幹細胞をはじめ、生きた細胞を用いる再生医療分野は、新規性の高い分野であるため、試験法や評価法に関する適切な標準・規格はきわめて少ない。再生医療分野に関する国際標準は、これまでの互換性や、市場実績がある業界標準をもとにしたデファクト標準(個別標準が、実勢、取捨選択、淘汰によって市場で支配的となった事実上の標準)とは異なり、再生医療等製品の開発を健全に導くための科学的根拠を重視したデジュール標準(公的標準機関で、公開された手続きにより、科学的裏付け、各国コンセンサスに基づき作成された公的標準)であり得る。政府は、2017年6月「未来投資戦略2017」を策定し、重きを置くべき取組みとして、再生医療等製品の評価方法等の国際標準化を明記し、現在、政府全体として国際標準化への取組みの重要性に関する認識が高まっている現状にある。

このような背景のもと、再生医療分野のISO (International Organization for Standardization: 国際標準化機構)⁶⁾に関する各国内審議団体は、経済産業省の戦略的国際標準化加速事業などの委託を受けて、標準化ギャップ分析を踏まえた、我が国が技術的優位にある標準化ニーズに的確に対応するため、国内外の関連技術情報の収集、国内委員会などによる検討、国際規格原案の作成・提案、関係国との交渉などを行い、規格制定に結びつける活動を推進してきている。以下、再生医療に関する国際標準化が進められているISO/TC 150, ISO/TC 198ならびにISO/TC 276での活動動向について述べる。

ISO/TC 150における国際標準化動向

ISOは、工業標準の策定を目的とする国際機関で、各国の標準化機関の連合体であり、電気・電子分野を除くさまざまな工業製品分野の標準化を扱う専門委員会(technical committee: TC)が活動を展開している。技

著者紹介 ¹産業技術総合研究所 健康工学研究部門 E-mail: motohiro-hirose@aist.go.jp
²産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 E-mail: yuzu-itou@aist.go.jp

術や方法などの標準化を試みる場合、規格案を国内審議団体に提案した後、国内委員会での審議を経て、ISOに提案する。日本では、日本工業標準調査会（JISC）が投票などを取りまとめ機関として機能している。1971年に創設されたISO/TC 150⁷⁾では、外科用インプラント（implants for surgery）を中心に標準化が進められており、再生医療用材料や再生医療技術に関する規格案は、2001年よりWG 11（Tissue engineered implants）で審議されはじめたが、再生医療分野に特化した案件を扱うための新たなSC（sub committee）が必須との観点より、ISO/TC 150 国内委員会委員長の金沢工業大学堤定美客員教授（当時：京都大学再生医科学研究所教授）を中心として、2007年4月にSC 7（再生医療機器：Tissue-engineered medical products）が新設された。SC 7では、国際幹事に日本（国立医薬品食品衛生研究所中岡竜介室長）、また、議長に米国（FDA/CDRH・Dr. David Kaplan）がそれぞれ就任し、日本が先導するSCとなっており、二つのWGが組織されている。そのうち、WG 3（硬組織用再生医療機器：Tissue-engineered medical products for skeletal tissues）は、硬組織をはじめとする特定領域の提案を審議するWGとしての位置付けであり、WG 3のコンビーナは筆者（廣瀬）が務めている。TC 150/SC 7の業務範囲は、再生医療機器の一般的要求事項、物理化学的安全性および性能評価に関する事項であり、再生医療に限らず、医療機器やインプラント材料の生物学的評価に関する事項は、TC 194（医療機器の生物学的評価：Biological and clinical evaluation of medical devices）⁸⁾において審議されている。また、後述のとおり、ISO/TC 198（ヘルスケア製品の滅菌：Sterilization of healthcare products）⁹⁾ならびにTC 276（Biotechnology）¹⁰⁾も再生医療関連の標準化をその業務範囲としている（図1）。

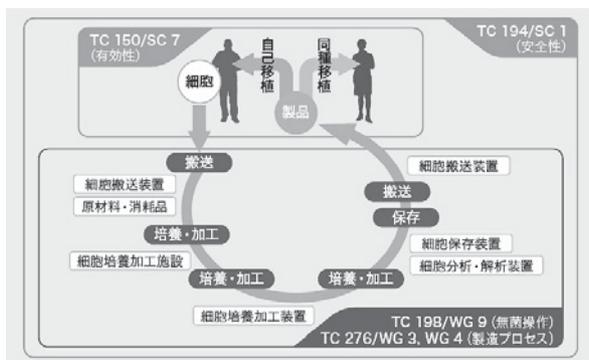


図1. 再生医療関連のISO専門委員会。テーマの重複を避けながら標準化案が審議されている。

2018年2月現在、ISO/TC 150/SC 7では、以下二つの試験法に関する標準化案が審議されている。

- ①FDIS (Final Draft International Standard) 13019: Tissue-engineered medical products—Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis（軟骨再生評価のための硫酸化グリコサミノグリカンの定量法）
 - ②WD (Working Draft) 21560: Tissue-engineered medical products—General requirements for tissue-engineered medical products（再生医療機器の一般的要求事項）
- また、以下2件の再生医療技術の試験法に関する日本提案が、TR (Technical Report) ならびにIS (International Standard) として成立・発行されている。
- ①TR 16379: 2014 (Ed. 1): Tissue engineered medical products—Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using DT (Diffusion Tensor)—MR imaging (拡散テンソルMRIを用いた再生関節軟骨組織の異方性構造評価)
 - ②ISO 19090: 2018: Tissue-engineered medical products—Bioactive ceramics—Method to measure cell migration in porous materials（生体活性セラミックス—多孔性材料に対する細胞遊走活性の試験方法）

ISO/TC 150/SC 7で検討されている国際標準は、国際的にオーソライズされた規格がきわめて限られている再生医療分野において、開発側、審査側の双方にとって、再生医療等製品の性能評価のための有用なツールになると考えられる。SC 7の創設以降、再生医療は最先端の技術であるため、積極的参加国（Participating-メンバー）が増えず、エキスパート参加国が集まらない課題がある。今後、米国、欧州、日本の三局における規制での国際調和がなされていない現状を考慮しながら、標準化案の内容について、各国の標準化機関（米国American Society for Testing and Materials (ASTM) internationalや欧州European Committee for Standardization (CEN) など）に対して十分に説明し、賛同を得るとともに、エキスパート参加国の獲得に努めていく必要がある¹¹⁾。

ISO/TC 198における国際標準化動向

再生医療等製品の製造に関して、前述した医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業で策定した「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」を踏まえ、2010年度～2012年度に経済産業省「多様な再生医療製品の製造に対応可能な除染接続手段に関する標準化」委託事業のもと、再生医療等製品製造のための効果的なCPFレイアウトならびに除染接続装置に求め

られる要件が検討された。国内委員会での合意のもとに作成した規格案については、再生医療等製品の製造プロセスに関する標準化作業が行われつつあるISO/TC 198/WG 9（無菌操作：Aseptic processing）に提案した。CPFレイアウトについては、再生医療用途の細胞培養プロセスを含む規格であるISO 18362: 2016 Manufacture of cell-based health care products—Control of microbial risks during processing（細胞を利用したヘルスケア製品の製造—製造中の微生物汚染リスク制御）のAnnexに掲載された。また、除染接続装置に求められる要件については、ISO 13408-6: Isolator systemsのAnnexに追加することが目論まれた。その後、2015年度～2017年度経済産業省「再生医療製品の製造に対して有効なフレキシブルモジュラープラットフォームの要となる無菌接続インターフェースに関する標準化」委託事業のもと、ISO 13408-6: Isolator systemsの改訂版を作成した。新規業務提案投票の結果、2017年3月に9か国のエキスパート参加を得て提案が成立し、大阪大学紀ノ岡正博教授が、プロジェクトリーダーに指名された。関係諸国の協力もあり、ISO 13408-6: Isolator systems改訂版は、現在WDの段階にある。これは、国内で先行した医療機器などの開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業において策定されたガイドラインが国際標準化提案に結びついた例であり、現在のところ、再生医療等製品の製造に関する規格はきわめて限られているため、ISO/TC 198/WG 9での活動により、日本が再生医療等製品製造システムの開発で世界をリードすることも可能であると思われる。また、細胞を含む製品の無菌処理に関する標準案であり、細胞自身が無菌担保できないことを前提とした製造工程での外因性の汚染リスクを制御することが骨子となっているため、開発者が再生医療等製品を製造する際に国際的にオーソライズされた規格として利用価値が高い。

ISO/TC 276における国際標準化動向

再生医療実用化を実現するうえで、再生医療等製品の製造に係わる産業およびその周辺産業の成長と、それらからなるバリューチェーンの形成・稼働が不可欠である。それら製造/品質管理に関する標準化を進めるTCとして、ISO/TC 276 (Biotechnology) が2013年に設立された。本TCは図2に示した5つのWGから構成され、日本をはじめ米英独中韓など、再生医療/細胞治療の産業化を目指している主要国が参加している。年2回のペースで国際会議が開催されている他、多いときは毎週電話会議が開催される、非常に活発な活動をしているTCで

ISO/TC 276 (バイオテクノロジー)

- WG1：用語と定義
- WG2：バイオバンクとバイオリソース
- WG3：分析方法
- WG4：バイオプロセスング
- WG5：データの加工と統合

図2. ISO/TC 276の構造。5つの重要なテーマに対してWGが設置され、標準文書作成に向けた議論が進められている。

ある。

国内審議団体としては、一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）が経済産業省「政府戦略分野に係る国際標準化活動」の事業も受託したうえで、国内委員会の運営、国際標準原案作成、投票のとりまとめなどを行っている。特に、国内委員長である富士フィルム株式会社日置達男氏、副委員長であるアステラス製薬株式会社柳田豊氏は、WG 4のコンビーナ、セクレタリーにもそれぞれ就任し、国際的にも強い影響力とリーダーシップを発揮している。

各WGにおいては、再生医療に関する標準のみならず、バイオテクノロジー全般の産業において優先度の高い内容に関して、国際標準の議論と文書化を進めている。WG 1ではドイツがコンビーナを務め、バイオテクノロジーに関する用語/定義集の作成を進めている。その活動の中で、日本提案として日本再生医療学会誌に掲載された厚生労働省通知の英訳版に含まれる「iPS細胞」に関する定義が国際標準に反映されたことは特筆に値するであろう。WG 2ではフランス/中国がコンビーナを務め、リソースとして重要な位置を占める「バイオバンク」の認定標準、バンク試料作製のバリデーション法などの文書化を進めている。WGとしてのまとまりにはやや欠けるが、産業化において「リソース」に係わる重要な問題を扱っており、各国の注目度は高い。WG 3では米国がコンビーナを務め、細胞数計測、細胞性状解析、核酸合成・定量、生物発光、細胞形態、異細胞の混入判別といったテーマで標準文書の作成を精力的に進めている。本WGと後述のWG 4に関して、米国はNIST (National Institute of Standards and Technology：米国国立標準技術研究所)を中心に、Food and Drug Administration (FDA) や国内業界団体とも連携した形で戦略的に国際標準化活動を進めている（規制側であるFDAのメンバーも参画していることは米国の強みであり、日本でも早急の体制強化が必要な点でもある）。特に、再生医療等製品に含まれる細胞数の計測にも大きな影響を与える手引きとなる標準文書「ISO 20391-1: 2018 Biotechnology—

Cell counting—Part 1: General guidance on cell counting methods (バイオテクノロジー—細胞計数—第1部:細胞計数法の一般指針)」が、米国主導で2018年1月にいち早く発行されており、今後も種々の文書が公開されると予想され、目を離せない。NISTは国際標準文書を作成するのみならず、それらの内容を反映したオピニオンペーパーを英文国際誌に掲載することで普及活動も随時進めており^{12,13)}、併せて参照してもらいたい。日本も、上記細胞計数標準の文書化に対して大きくコミットしており、日本が中心となって進めている他の種々の国際標準(細胞性状解析, 核酸定量, 生物発光, 細胞形態)文書作成も含めて、特に米国と綿密な連携体制が取られている。WG4では前述の通り日本がコンビナを務め、原材料(ancillary material)、輸送、装置、細胞製造安定化といったテーマで標準文書の作成を進めている。特に、再生医療等製品の製造において周辺産業の事業戦略にも大きく関わる原材料に関しては、日本が「全般的な定義と要求事項」、米国が「サプライヤー側のベストプラクティス」、英国が「ユーザー側のベストプラクティス」を分担して、共同で文書作成を進めている。また、再生医療等製品の輸送に関する標準文書作成に関しては、FIRM基準の策定とも連動しながら、日本がイニシアチブを発揮している。WG5ではドイツ/中国がコンビナを務め、ゲノムデータの接続性、細胞等のメタデータの扱いに関する標準作成を進めている。WG2と合わせて、中国の影響力が非常に強いWGである。

以上、ISO/TC 276における国際標準化動向を述べてきた。米国では現在、産官学による標準化戦略の検討を目的とするフォーラムとして、Standards Coordinating Body (SCB)も作られており、今後、TC 276におけるキーパーソンも大きく係わりながら国際標準化を進める

ことが予想される。再生医療に関する標準化に日本が乗り遅れないためにも、さらなる体制強化と積極的な関与が必須となろう。

文 献

- 1) 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: http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html (2018/2/28)
- 2) 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業再生医療審査WG: <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/saisei/index.html> (2018/2/28)
- 3) 廣瀬志弘: 幹細胞医療の実用化技術と産業展望, p. 206, シーエムシー出版(2013).
- 4) 廣瀬志弘: 再生医療規制の動向と製品開発および産業化の注意点, p. 141, 情報機構(2015).
- 5) 廣瀬志弘: 再生医療・細胞治療のための細胞加工物評価技術, p. 183, シーエムシー出版(2016).
- 6) 国際標準化機構: <http://www.iso.org/iso/home.html> (2018/2/28)
- 7) ISO/TC 150: http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=53058 (2018/2/28)
- 8) ISO/TC 194: http://www.iso.org/iso/standards_development/technical_committees/other_bodies/iso_technical_committee.htm?commid=54508 (2018/2/28)
- 9) ISO/TC 198: http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=54576 (2018/2/28)
- 10) ISO/TC 276: http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=4514241 (2018/2/28)
- 11) 廣瀬志弘, 紀ノ岡正博: 標準化と品質管理, p. 35, 日本規格協会(2013).
- 12) Lin-Gibson, S. *et al.*: *Cytotherapy*, **18**, 1241 (2016).
- 13) Sarkar, S. *et al.*: *Cytotherapy*, **19**, 1509 (2017).