

# 再生医療における、 商業利用に対応したヒト細胞の安定供給

Business model for stable supply and commercial use of human cells in regenerative medicine

**梅澤 明弘** Akihiro Umezawa (Deputy Director of the Research Institute)

国立成育医療研究センター研究所 副所長  
National Center for Child Health and Development

キーワード ... 輸送、品質管理、細胞供給、生物由来原料基準

## 01 はじめに

再生医療における原料細胞の入手に関し、産業化に向けた事業環境の整備は喫緊の課題である。企業にとって再生医療分野へ参入するにあたり、ドナーからの寄託が原則となっている国内における細胞原料の安定的な供給が大きな障壁の一つである。再生医療等製品の製造に利用可能なヒト同種体性幹細胞の安定的な供給を実現するため、国内医療機関からのヒト細胞原料が供給される工程に係る課題を克服するための体制モデルの構築が重要となる(図1)。医療機関がヒト同種体性幹細胞の原料を提供する場合には、ドナーへのインフォームドコンセントや採取した細胞原料の情報管理などの医療行為以外の作業が発生し、担当する医師にとって負担である。また企業が商用目的に使用する細胞原料を提供する際には生物由来原料基準(平成15年5月20日制定 厚生労働省告示第210号、最終改正平成26年9月26日

制定 厚生労働省告示第375号)を遵守して実施することが求められ、ドナーへの説明書・同意書に記載すべき内容や組織採取に掛かる実費、社会的にも許容される基準を明確にする必要がある。また現状は新規治療法につなげるため再生医療等製品の開発に熱意のある医師や研究者が中心となってヒト同種体性幹細胞の原料提供されるにとどまり、持続的な再生医療産業の発展のためには原料供給を組織的な体制として行うことが求められる。

## 02 関連法令について

再生医療等製品を製造する企業向けにヒト同種体性幹細胞原料を供給するには、「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」(平成26年厚生労働省令第93号、GCTP省令)を遵守することになる。そのため商用利用可能な細胞原料

### 原料流通産業化に向けたモデル

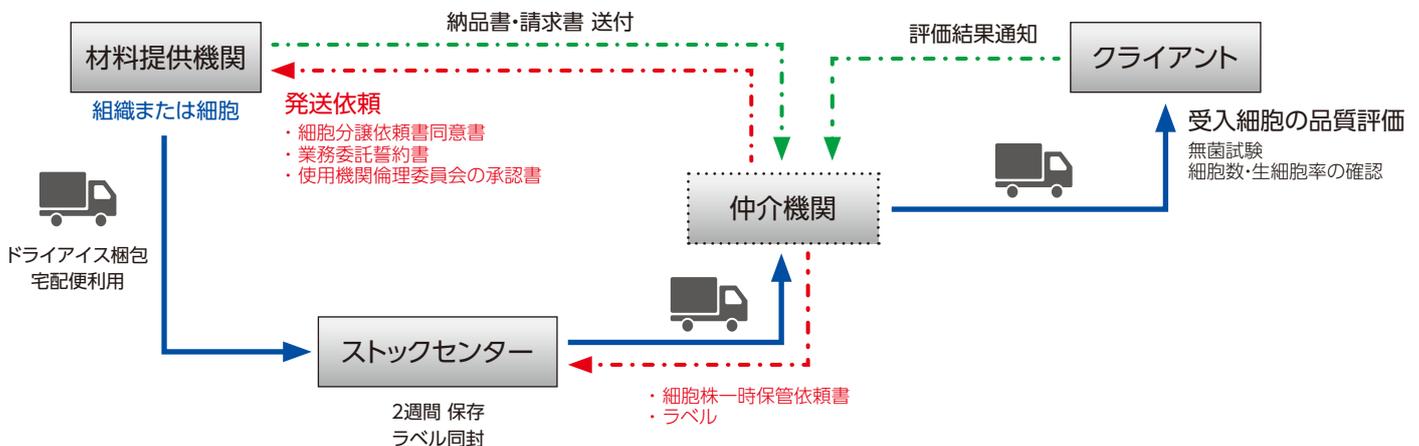


図1 材料提供期間(国内医療機関)とクライアント(製造販売企業)と仲介機関の関係

とは、企業が医薬品医療機器等法(薬機法)に基づいて行う治験や薬事承認を得るための製品の原料(原材料または原材料の元になる細胞)を指す。ヒト体性幹細胞とは、平成24年9月7日付け薬食発0907第3号厚生労働省医薬食品局長通知「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」で定義する細胞である。体制モデルとしては、「国内医療機関」と「仲介機関」の存在により安定供給を実現できる。「国内医療機関」はヒト細胞原料の供給に関わる業務を医療機関が主体的に運営する組織体制となり、「仲介機関」は医療機関を支援し、企業への原料供給を仲介する供給体制を構築する。複数の医療機関のサポートを実施できる体制を構築し、細胞製造企業へ原料供給を仲介する。「国内医療機関」と「仲介機関」の連携のもとに、経済産業省、厚生労働省およびPMDAの行政・規制当局とも意見交換を行いつつ、仲介機関が行うべき役割・業務や責任範囲について明確にすることが肝要である。

### 03 法的、倫理的、社会的事項について

「平成29年度AMED間葉系幹細胞の安定供給事業の実現に向けた検討委員会報告書」を参考にした。この報告書に基づき、①仲介機関の役割の明確化、②情報管理の在り方、③医療機関の支援モデルの構築、④使用機関の支援モデルの構築、⑤ドナーに対する適切な情報提供、⑥仲介機関の役割を担うための自立的運用ビジネスモデルの構築をわれわれは行うことにした。医療機関は個人情報保護法を遵守し、組織・細胞提供先に識別番号等で匿名化された必要最小限の個人情報、及び細胞の品質と安全性に関する情報を提供する。提供する情報には個人情報保護法第二条第三号に規定されている「要配慮個人情報」に該当するものが含まれる可能性がある。これらの情報を提供することを説明・同意文書に記載する。個人の特定につながるような患者情報については、個人情報管理のコストや情報漏洩のリスクの面から、可能な限り組織を提供する医療機関から持ち出さずに管理すべきである。一方、事業者の設定する組織・細胞の受け入れ基準によってはこれらの情報が必要となることも考えられる。医療機関及び組織・細胞提供先においては、医療機関から提供された組織・細胞に付随する暗号化された情報を適切に保管しトレーサビリティを確保するとともに、一連の業務について標準作業手順

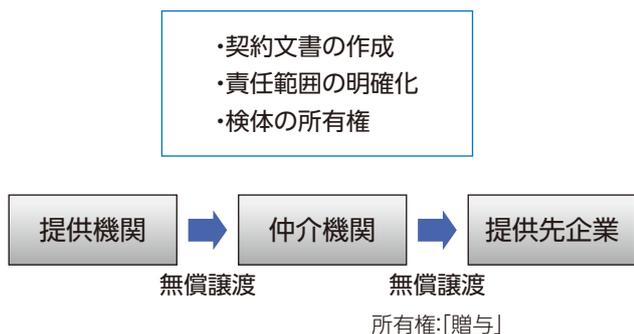


図2 ドナーからの無償譲渡による細胞の入手

書を作成が求められる。細胞が有するゲノムは個人識別符号に相当することより、それへの対応も必要となる。また、ドナーからの自発的な提供(贈与)が原則である細胞の入手はヒト由来でない医薬品原料等の供給体制とは全く異なり、商用利用を意識し、倫理的、社会的事項を認識し、それらに関してどのように対応するかが重要である(図2)。

### 04 仲介機関の適切性

再生医療を個々に行う医療(自家移植)から広い対象(他家移植)へ産業化を目指し促進するための課題を明確にする必要がある。医薬品医療機器等法の下、再生医療を産業化レベルで活性化し、企業等の新規参入を促進するためには、第一に再生医療等製品の原材料となる組織・細胞の確保、管理と安定的な提供が保証される必要がある。原料供給源に関しては、周産期組織や手術検体などで医療上必要のなくなった医療廃棄物の利活用が期待されている。一方で、間葉系幹細胞による再生医療は、対象疾患が多岐にわたる上、間葉系幹細胞を採取する組織が様々であり得られる細胞も複数種からなる集団である。そのため、細胞ソースの体系的な品質評価を行い、付加価値的な原材料供給を行うことで再生医療製品開発に参入しやすくし、産業化を促進することが肝要である。ヒト同種体性幹細胞を用いた再生医療等製品の研究開発・治療への応用を促進するためには、製造工程の入り口の段階にあたる原料・材料(原料等)の安定的な供給が重要であり、そのためには原材料の提供元となる医療機関において原材料の提供が如何に行われるかが重要である。国立成育医療研究センターでは、成育バイオリソースプロジェクトとして、小児、産褥婦からの検体提供モデルを構築済みである。それらの細胞・組織について、商業利用に関する同意を取得し、品質管理、輸送管理、細胞規格を設定する。医療機関からのヒト体性幹細胞の原料を安定的に供給するためには、大学病院や国立高度専門医療研究センターといった公的な組織が非競争的な立場を維持しやすく、医療機関と事業者を仲介する機関を担うことがふさわしいと筆者は考えている。

### 05 仲介機関の医療機関に対する役割

仲介機関は原材料提供の医療機関から使用機関である再生医療等製品製造者まで原材料の流過程における様々な場面での役割を行うことが考えられる(図3)。この中には医療機関における提供者への同意取得や検体の取扱いの医療機関に対する支援、使用機関における倫理計画承認の確認や検体搬送・受け入れ時の支援等使用機関に対する支援が想定され、かつ仲介機関の自律的運営を考慮した場合、受益者負担による運営費の自立的確保が想定される。医療機関からの組織・細胞の提供においては、医療行為以外の様々な作業が発生することから、仲介機関はこれら医療機関の作業をサポートすることが想定される。その

中で、ドナーへの説明や同意取得、医療機関内における調整等については、仲介機関がSite Management Organizationとしての機能を有し、Clinical Research Coordinatorの経験のある人材を活用することで、医療機関の負担を大幅に減らせると同時に、質の高い運用が可能となる。

再生医療等製品の原料として用いるための組織・細胞の品質として、生原基に適合していることが必須であり、生原基第3の1(1)では施設、(2)では採取の方法、(3)ではドナースクリーニングについての要件が明記されている。その中でも、生原基第3の1(3)ウに記載のあるウィンドウピリオドを勘案した感染症検査の必要性から、提供者からの同意取得にはこの点を考慮して実施する。ただし、状況によっては再検査が不要と判断される場合があると想定されるため、レギュラトリーサイエンスの観点から、慎重に判断する。ドナーへの説明や同意取得については医療機関内の人材育成や説明内容に関する基準づくりの支援を行っていく。併せて、仲介機関にて商用利用を目的とした組織・細胞の提供に関する適切な倫理審査体制を構築することで、医療機関における倫理審査の負担を軽減する。医療機関において実施する倫理審査にて検討が必要な項目を文書化する等の支援を行う。また、ドナーに対して適切な説明を行うためのスタッフの教育が必要となる。文書による同意説明文書の各項目については、治験や臨床研究におけるClinical Research Coordinatorに準じた知識レベルに加え、商用利用を目的とした提供にあたっては権利に関する適切な説明を行う。また、ホームページを開設し、広く本計画の意義を伝え、再生医療等製品の製造における原材料の患者(医療機関受診者)からの提供の重要性を啓蒙する。

- A. 細胞仲介事業の運営管理
- B. 仲介コーディネーター・発注
- C. 各機関への費用の支払い
- D. 契約手続き
- E. 商用利用のインフォームドコンセント取得支援
- F. 倫理委員会対応支援
- G. 細胞授受の情報管理
- H. 新規組織提供機関の開拓
- I. 社会的啓蒙(広報活動)
- J. ドナースクリーニング支援
- K. 臨床情報の匿名化にかかる支援
- L. ドナー再検査にかかる支援

図3 仲介機関の医療機関に対する役割

## 06 インフォームドコンセントについて

手術によって摘出された組織については発生頻度が不定期であるため、安定的な組織入手を望む事業者にとってリスクとなる。健常ドナーからの組織・細胞提供の可能性については、移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律の下、骨髄・末梢血幹細胞提供の枠組みが確立していること等も踏まえ

ながら、幅広い観点からの検討を行う(図4)。製造販売承認された再生医療等製品の製造を目的とする組織・細胞の採取は生原基第3の1(4)をすべて満たしている必要がある。ドナーへの組織・細胞提供についての説明・同意取得については、生原基第3の1(4)イに掲げる事項について説明及び同意を取得する。代諾者への説明・同意取得については、生原基第3の1(4)ウに掲げる事項について文書にて説明及び同意を取得することとなっており、代諾者の同意を得た場合には生原基第3の1(4)エにおいてドナーと代諾者の関係について記録を作成する。また、生原基第3の1(4)イ(ケ)及びウ(ケ)に定めるとおり特許権、著作権、その他の財産権、経済的利益の帰属について明示する必要があり、再生医療等製品の原料として商用利用されることを明示しつつも、そこから利潤が発生してもドナーのものとならないことをしっかり伝え、十分に理解を得られるよう配慮する。再生医療等製品の原料に関しては生原基第3の1(4)フにあるように、ドナーの組織・細胞提供は無対価であることが原則となっている。したがって、再生医療等製品の原料となる組織・細胞については、組織や細胞そのものに対する対価を生じさせないよう提供を受け、かつ、その入手方法を査察等の際に詳細に開示できるようにしておく。組織・細胞の提供時のみでなく、その後もドナーの個人情報管理・追跡する必要がある場合は、そのことを説明・同意文書に記載する。ドナーの健康状態について、組織・細胞提供後のフォローアップの必要性やその期間についてもさだめていく。

事業者側にはドナーの情報が追跡できない組織・細胞を用いて製品化することで、ドナー由来の疾病の発症に対応できない等のリスクが生じる可能性がある。一方で、ドナー情報を長期に追跡することは大きなコストがかかり、ドナーの情報が複数の医療機関にまたがることも考えられる。また、細胞は環境要因による影響を受けて状態が変化することから、ドナーの健康状態と採取した組織・細胞の状態は必ずしも一致しない。提供組織・細胞自体に由来するリスクと継代等の作業の中で環境変化により発生するリスクがあるという点に留意が必要である。提供した組

- (ア) ヒト細胞組織原料等の使途
- (イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益
- (ウ) ドナーとなることは任意であること
- (エ) 同意の撤回に関する事項
- (オ) 提供をしないこと又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと
- (カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項
- (キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項
- (ク) ドナーの個人情報保護に関する事項
- (ケ) 特許権、著作権その他財産権又は経済的利益の帰属に関する事項
- (コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品内容に応じ必要な事項

図4 ドナー本人に対し説明・同意する事項

織・細胞に何らかの影響を与えうる問題や事象が発生した場合、例えば数年後にドナーが疾病を発症し、それが採取した当時の組織・細胞に影響を及ぼしている可能性が否定できない場合等において、当該情報の開示範囲、対応等の適切な体制の構築も考慮する必要がある。特に、新生児由来の組織の場合は既往歴が存在しないため、フォローアップが求められる可能性が高い。これらのフォローアップ体制の構築についてはどの範囲までが義務であるのか、努力義務の場合はどの範囲まで最低限トレーサビリティを確保すべきかということについて検討する。再生医療等製品の品質を担保するための情報は長期的に維持管理する必要がある。仲介機関がアクセス可能な情報（臨床情報といった個人情報）について整理し、長期間の情報追跡を可能とする。

## 07 仲介機関の製造販売会社に対する役割

細胞品質に関し、生原基第3の1(5)にて、品質及び安全性の確保に必要な情報について8項目が定められている。これらの情報を取得し、管理する体制を構築していく。また、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（以下、GCTP省令）第十一条第二十四号にて、再生医療等製品の原料となる組織・細胞について受入れ時の記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管することと定められている。当該規定に合致した、供給・管理体制を構築していく（図5）。

- A. 細胞の単離
- B. 細胞の品質検査
- C. 細胞・組織の保管
- D. 附帯情報の提供
- E. 細胞・組織の搬送

図5 再生医療等製品の製造販売企業に対する役割

## 08 製造販売企業の役割

製造販売企業として、提供機関-仲介機関、仲介機関-使用機関、仲介機関-ストック機関、仲介機関-輸送機関との契約書、依頼書が必要となる。免責事項及び機密保持契約の適用範囲については機関別に定めるべきである。例えば、ストックセンターについては、発送先（使用機関名）と物品に対しての機密保持、仲介機関については凍結細胞についての付随情報、使用機関名、など全体に渡る機密保持が必要となる。また、仲介機関、提供機関、使用機関における情報管理の内容、手順の確認が必要となる。

提供機関での経費、輸送費については、仲介機関でのコスト算出、使用機関へのチャージの検討が必要となる。費用積算根拠となる価格表の作成が必要となる。費用積算根拠は、ケースごとに異なる可能性がある。医療機関と仲介機関としての自立的な運用のためにも、適切な費用算定と運用プロセスの明確化は重要である（図6）。

### A. 組織提供を依頼

（組織の種類・加工の要否・検査内容のリクエスト）

### B. 細胞仲介機関への費用の支払い

図6 製造販売企業の役割

## 09 おわりに

ヒト同種体性幹細胞の原料の供給に係る主な課題である医療機関からの原料提供に関わる工程を中心に、課題を克服するための仕組み作りをわれわれは支援したい。これによりヒト同種体性幹細胞を用いた再生医療等製品の研究開発を促進する。医療機関からのヒト同種体性幹細胞原料の供給を促進するため、国内医療機関からのヒト細胞原料供給に関わる担当医師の負担軽減と商用利用可能な細胞原料の安定的な供給モデル体制を構築することを目標としている。これにより再生医療等製品を製造する企業は細胞原料の入手の機会増加が見込まれ、再生医療産業の発展につながることが期待される。