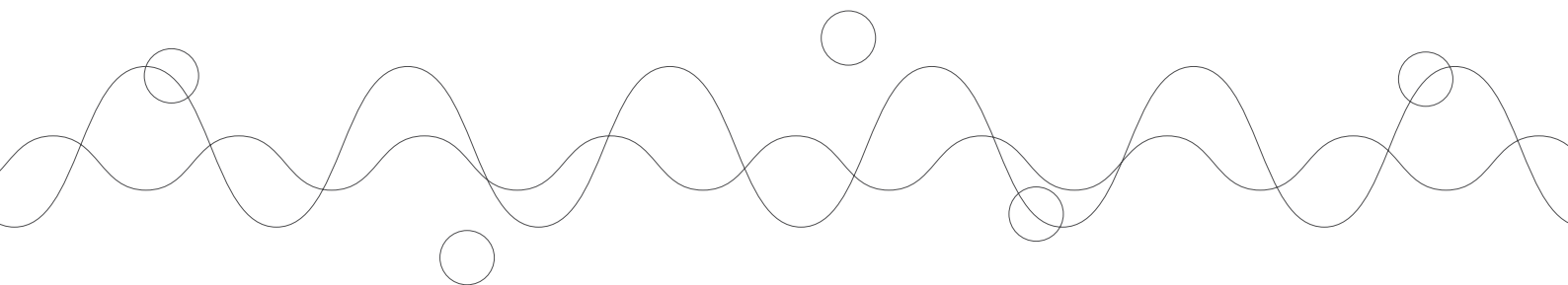


# 再生医療戦略ワークショップ

## 報告書





# Executive Summary

独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)は、JSTの研究開発戦略を立案するとともに、我が国の研究開発の推進に資することをミッションとして活動を行っている。

臨床医学担当の井村グループでは、その活動の一環として今後重要となる研究開発領域、課題およびその推進方法を明らかにするため、2005年12月より「臨床研究に関する委員会」を組織した。臨床研究に関する委員会の中で議論を行った結果をまとめ、「臨床研究に関する委員会」中間とりまとめ報告書を2006年7月に発刊した。中間とりまとめ報告書では、基礎研究から臨床研究のトランスレーショナルリサーチについて俯瞰し取りまとめ、その中で医療の質を指標とした研究開発から産業化までの効果的な推進方法が大切であることを洗い出し、ICR(Integrative Celerity Research、統合化迅速研究)と名付けた。

今回のワークショップでは、ICRで重要となる分野として取り上げられた再生医療領域の課題をテーマとして、再生医療における基礎研究から臨床研究までのトランスレーショナルリサーチにおいて、臨床研究分野における重要な研究開発領域や課題を明らかにし、今後の研究開発戦略の策定に資するため、政策立案すべき重要研究開発領域・課題を明確化することを目的とした。本ワークショップは平成18年11月1日に再生医療の専門家と共に開催した。

本ワークショップの検討課題として、以下の項目を揚げた。

- (1) 再生医療実現のためのアカデミアにおける人材育成と拠点整備
- (2) 再生医療の臨床試験(臨床研究)における患者の安全性の確保と、国民の受容
- (3) 再生医療を中心とした臨床研究資金の確保と政策
- (4) 再生医療産業化実現のためのアカデミアにおける人材育成と拠点整備
- (5) 再生医療産業化実現のための社会経済的背景と、国民の受容

また、米国の審査状況については、FDA審査官による基調講演により、FDAにおける再生医療へのアプローチが報告され、事業への応用については欧米に拠点を持つ企業からの参加により、既に先行している米国の状況について報告された。

再生医療の産業化実現のためには、人材育成、拠点整備、被験者の安全、臨床研究費の確保、審査認可制度、ガイドラインの制定など、国としての政策的対応の必要性和、社会経済的背景と国民の理解が重要であることが議論された。そして、具体的な推進方法としては、以下が挙げられた。

- (1) ガイドラインの見直し
- (2) 審査認可機関の対応強化
- (3) 再生医療の実施における大学等の拠点整備と人材育成



# 目 次

## Executive Summary

1.	ワークショップの位置づけ.....	5
	1-1. ワークショップの構成	
	1-2. ワークショップ開催までの経過	
2.	総合的迅速臨床研究(ICR)について.....	7
3.	再生医療の応用化への取り組み.....	13
	基調講演:[Regenerative Medicine and Tissue Engineering : An FDA Perspective]	
	3-1. 講演ポイント	
	3-2. 質疑応答ポイント	
4.	再生医療に対する研究者の取り組み.....	31
5.	再生医療に対する行政の取り組み.....	59
6.	再生医療に対する産業界の取り組み.....	84
7.	再生医療に対するマスコミの捉え方.....	113
8.	再生医療の課題討議.....	118
9.	まとめ.....	132
	9-1. 議論・課題ポイント	
	9-2. 再生医療の推進方法	
	9-3. 再生医療の戦略の議論	
10.	附録.....	134
	10-1. ワークショップ プログラム	
	10-2. ワークショップ事前打ち合わせ会 プログラム	
	10-3. ワークショップ事前打ち合わせ会 課題抽出項目	



## 1. ワークショップの位置づけ

独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)は、JSTの研究開発戦略を立案するのみでなく、我が国全体の研究開発の推進に資することをミッションとして活動を行っている。

臨床医学担当の井村グループでは、その活動の一環として今後重要となる研究開発領域、課題およびその推進方法を明らかにするため、2005年12月より「臨床研究に関する委員会」を組織した。臨床研究に関する委員会の中で議論を行った結果をまとめ、「臨床研究に関する委員会」中間とりまとめ報告書を2006年7月に発刊した。中間とりまとめ報告書では、基礎研究から臨床研究へのトランスレーショナルリサーチについて俯瞰し取りまとめ、その中で医療の質を指標とした研究開発から産業化までの効果的な推進方法が大切であることを洗い出し、ICR(Integrative Celerity Research、統合的迅速化研究)と名付けた。

今回のワークショップでは、ICRで重要となる分野として取り上げられた再生医療領域の課題をテーマとして、再生医療における基礎研究から臨床研究までのトランスレーショナルリサーチにおいて臨床研究分野における重要な研究開発領域や課題を明らかにし、今後の研究開発戦略の策定に資するため、政策立案すべき重要研究開発領域・課題を明確化することを目的とした。本ワークショップは平成18年11月1日に再生医療の専門家とともに開催した。

再生医療の応用化においては、遺伝子治療、細胞治療、組織治療、組織工学利用製品の研究成果を利用して社会へ還元することが注目されている。その中で、それぞれの研究成果を医療へと応用化するための媒体として、バイオベンチャー等企業が活動しているが、実際の開発の道のりに関しては多くの問題がある。特に、再生医療に関連するインフラ整備、ガイドライン整備、審査認可制度の問題について検討が必要である。この現状を踏まえ、米国FDA(Food and Drug Administration、食品医薬品庁)の専門家、欧米の再生医療企業の方を招聘し、日本の産官学の有識者とともに、わが国の再生医療戦略について討議を行った。

### 1-1. ワークショップの構成

本ワークショップでは、米国FDAにおいて再生医療の審査を担当する審査官による基調講演と、再生医療に関わるアカデミア研究者、行政、産業界・マスコミの方々と、欧米で事業化を行っているバイオベンチャーの方から講演をいただき、以下に示すような3つのセッションで構成される。プログラムは附録10-1. に添付した。

第一部 基調講演:FDAの再生医療の応用化への取り組み

第二部 アカデミア研究者、行政、産業界・マスコミにおける取り組み

第三部 ラウンドテーブル・ディスカッション

- (1)「再生医療の産業化の実現のためのアカデミアにおける臨床研究の人材育成と拠点整備」
- (2)「再生医療の産業化の実現のための社会・経済的側面と、国民の受容」

## 1-2. ワークショップ開催までの経過

臨床研究に関する委員会において、臨床研究分野における基礎研究から臨床研究のトランスレーショナルリサーチについて俯瞰した結果、ICRの政策を立案するにあたっては、医薬品・医療機器・再生医療を分類し、それぞれに於ける課題点を明確にする必要があると判断された。そこで、再生医療領域の課題をテーマとしたワークショップを平成18年11月1日に再生医療の専門家とともに開催することとした。

ワークショップ開催にあたり、京都大学医学研究科・川上浩司教授にコーディネーターを勤めていただき、2006年5月からワークショップの企画立案に取り組んだ。10月5日にはワークショップの事前打ち合わせ会をワークショップ参加者とともに行之、本ワークショップの趣旨を説明したうえで検討課題に対する現状の問題点と改善案を討議した。11月1日のワークショップでは、事前打ち合わせ会の結果を踏まえ、あらかじめ参加者から出された提言に基づいた討議を行い、臨床研究における重要課題を明確にした。

なお、事前ワークショップからの課題抽出項目は附録10-3. に添付した。

## 2. 総合的迅速臨床研究(ICR)について

### CRDS首席フェロー 井村 裕夫

本ワークショップ開催に先立ち、JST／CRDSの概要説明とともに、井村裕夫首席フェローから、総合的迅速臨床研究(ICR: Integrative Celerity Research)について説明を行った。

説明資料は以下の通りである。

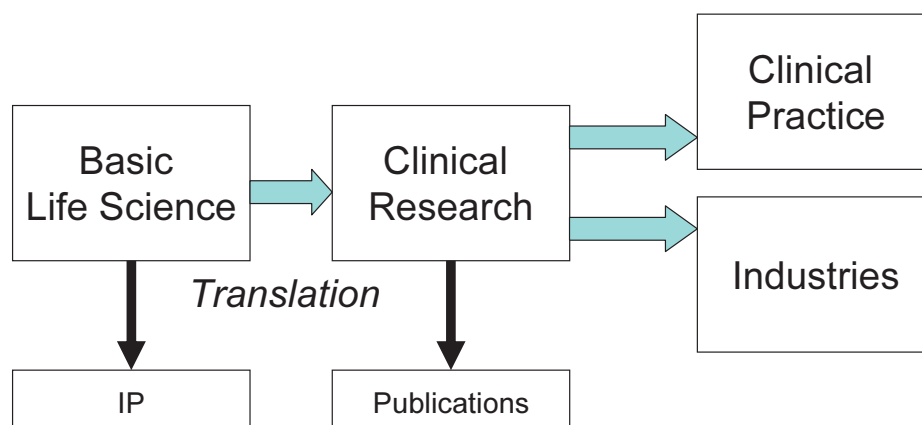
# Integrative Celerity Research

## Roadmap and Critical Path for Japanese Clinical Research and Development Strategies

Hiroo Imura, M.D.

Principal Fellow (Chairman), Japan Science and Technology Agency  
Center for Research and Development Strategies  
Professor Emeritus, Kyoto University  
Chairman, Foundation for Biomedical Research and Innovation

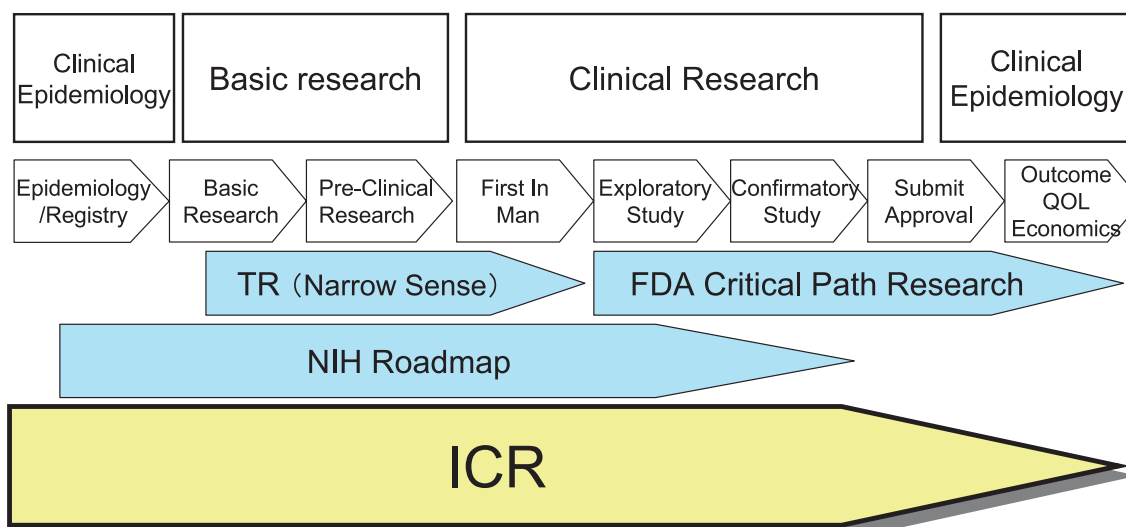
## PROBLEMS IN TRANSLATIONAL RESEARCH (TR)



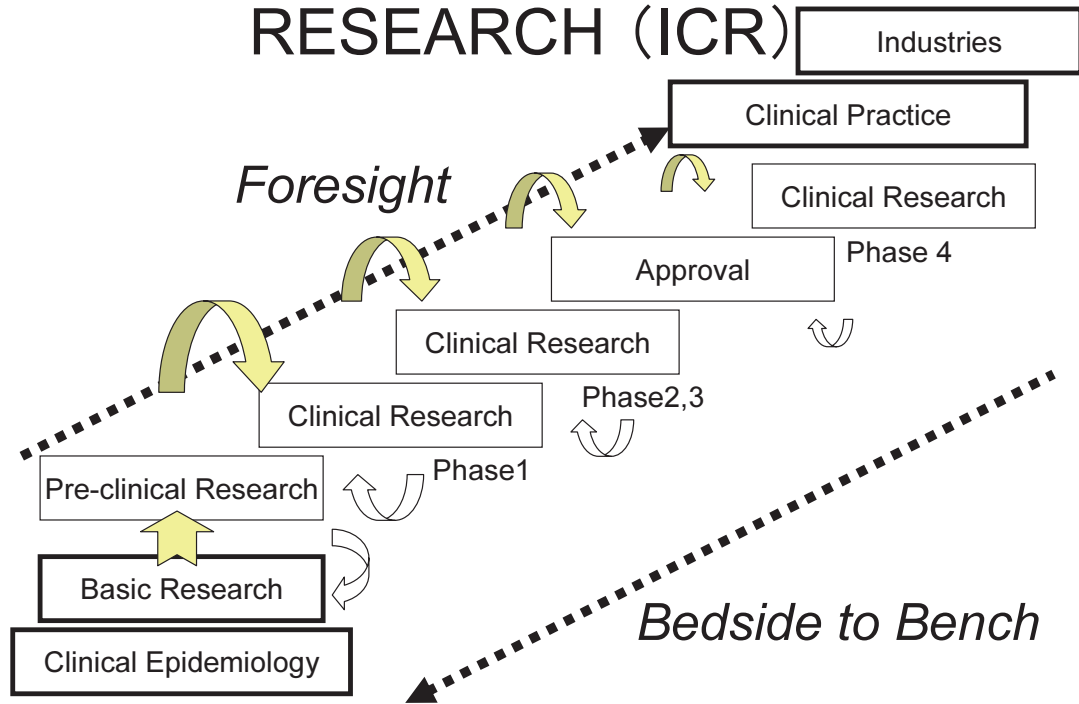
## WHAT IS INTEGRATIVE CELERITY RESEARCH (ICR) ?

- Based on Basic Research and Data of Clinical Epidemiology
- Looking Ahead Towards the Goal of Clinical Practice or Industries
- Integrating Each Steps of Clinical Research
- Establishing Tools for Rapid Evaluation of Efficacy or Safety (Toxicity)
- Evaluating Cost-Effectiveness of Products

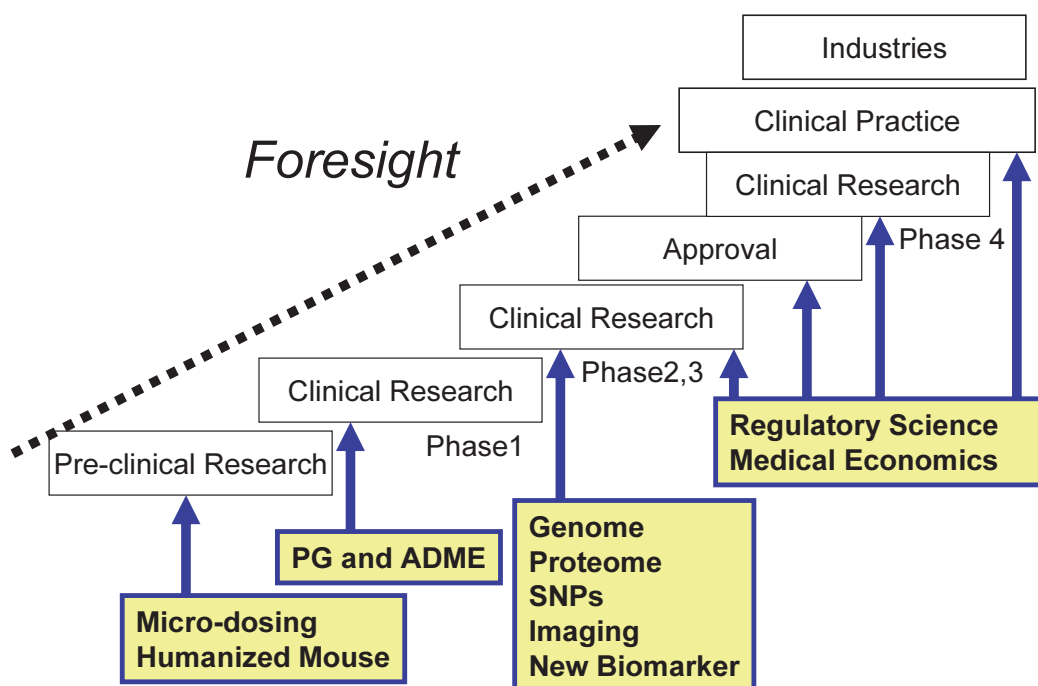
## CLINICAL RESEARCH : FROM TR TO ICR



# INTEGRATIVE CELERITY RESEARCH (ICR)



# RESEARCH TOOL KITS OF EACH STEP OF CLINICAL RESEARCH



## REGENERATIVE MEDICINE

- In Vivo Expansion of Somatic Stem Cells
  - Drug Therapy
  - Gene Therapy
- Transplantation of Autologous Somatic Stem Cells
  - Procedure (Instruments, Media, Chemicals)
  - Scaffold
- Allogenic Somatic Stem Cells of Differentiated Cells
- Embryogenic Stem Cells

## PLATFORMS OF CLINICAL RESEARCH

- Medical Education
- Co-Medical Workforces
  - Biostatistician, Data Manager
  - Nurse for Clinical Research, CRC
- Clinical Research Unit in Hospitals and Clinical Research Coordinating Centers
- Budgets for Clinical Research Initiated by Clinical Investigators
- International Collaboration Networks

## CLINICAL TRIALS AND INTERNATIONAL HARMONIZATION

	Clinical Trials	Harmonization
Drugs	Global Trial Difference in PK/PD Dose-response	ICH Exploratory IND Microdosing
Cell Therapy Regenerative Therapy	Few	None
Medical Devices	Global Trial Registry Study (Post -Marketing Study)	GHTF / ISO

### 3. 再生医療の応用化への取り組み

本ワークショップでは再生医療の応用化を目的とした基調講演が行われた。再生医療の応用化への議論を踏まえ、再生医療への米国・FDAにおける対応と考え方について説明がされた。

基調講演者: Richard MacFarland, Ph.D. M.D.

Associate Director for Policy, Office of Cellular, Tissues, and Gene Therapies  
(CBER/FDA)

発表演題: [Regenerative Medicine and Tissue Engineering: An FDA Perspective]

説明資料は添付の通りである。

#### 3-1. 講演ポイント

##### ①FDA(Food and Drug Administration)の組織について

(CBER;Center for Biologics Evaluation and Research, OCTGT;Tissue and Gene Therapy)

FDAは今年2006年で設立100周年となる。生物製剤評価研究センター(CBER;Center for Biologics Evaluation and Research)の前身は、FDAが創設されるよりも前から存在し、古い歴史を持っている。

FDAは、米国のGNPの25%が規制対象となっており、主な対象として加工食品がある。

FDAには、6つのセンターがある。

- ・ 生物製剤評価研究センター(CBER)
- ・ 医療機器放射線保健センター(CDRH; Center for Devices and Radiological Health)
- ・ 医薬品評価研究センター(CDER: Center for Drug Evaluation and Research)
- ・ 動物薬センター(CVM: Center for Veterinary Medicine)
- ・ 食品安全・応用栄養センター(CFSAN: Center for Food Safety and Applied Nutrition)
- ・ 国立毒性研究センター(NCTR: National Center for Toxicological Research)

生物製剤評価研究センター(CBER)は更に細胞組織/遺伝子医療オフィス(Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies)、血液研究審査オフィス(Office of Blood Research and Review)、ワクチン研究審査オフィス(Office of Vaccine Review)、そして生物統計疫学部(Office of Biostatistics and Epidemiology)の4つの大部門がある。

FDAの行動基盤は、まずは法律、法規である。Food, Drug, and Cosmetic (FD&C)法や Public Health Service (PHS)法があり、議会が採決し、通過させ、大統領が調印することにより成立している。

法律が作られた後に諸規則をつくる。これは、パブリックコメントを受けて、政府、大統領が承認をする。この規則は法と同じ効力を持っている。

21世紀のバイオテクノロジー由来製品(生物製剤)への対応については、生物製剤をより早くアクセスできるような審査への需要やグローバルな市場に応えることがFDAのミッションになっている。

## ②クリティカルパスリサーチ

FDAのクリティカルパスリサーチとは、製品評価に関して、承認後にも科学的な研究を行い、一般からのパブリックインプットを受けることで、ガイダンスを変え、そして将来の申請に関しての方法を変えるというサイクルのことである。

クリティカルパス・イニシアティブというのは、FDAの全般的な見解である。革新的な製品の場合は、過去のパスには当てはまらないので、新しい規制政策に対して情報を与える明白で科学的な基盤に資するということである。

## ③再生医療の製品に関する規制のアプローチ

再生医療の製品というのは、細胞製品や組織工学由来製品と細胞を組み合わせたコンビネーション製品を指す。

コンビネーション製品について、どこが管轄し裁量権を持つかを決めるための基本的な考え方は、作用機序であり、コンビネーションのどの成分が一番製品の作用機序として重要であるかというところで決まる。

また、過去にそのような製品はどこに分類されていたかを明確にすることで、スポンサーは、その製品で審査されるかということについての答えを得ることが出来る。

細胞製剤は、デバイスコンポーネントを含まない純粋な細胞だけ対象となる。ここで必要な試験は、1)ドナーの細胞テスト、2)マスターセルバンク／ワーキングセルバンクのテスト、3)生産レベルでの細胞のテストである。細胞と一緒に用いる組織工学由来製品は、デバイスに分類される。この安全性試験には、1)マテリアルの材料の選択や、2)規格、3)各段階での安全性の試験など必要性が細かく決まっている。細胞製品でも組織工学由来製品でもどちらについても、前臨床、非臨床というのはとても大事である。

実際に最終的な製品をテストするためには、どのようなポイントを評価する必要があるのか、さらにはどのようなテスト法で科学的な評価をすることができるのか、現在可能な評価項目はどれか、また、今後どのような方法を開発し標準化しなければいけないのかなどを、それぞれの製品によって決めていかなくてはならない。

Investigational New Drug (IND)制度、Integrated Drive Electronics(IDE)制度といった独立した制度の中で、1年半の間にクロスセンターチームを組み、CBERとCDRH(ティッシュエンジニアリングの部門)のセンター間の協力により、ティッシュエンジニアリングの問題についての解決策も促進している。

臨床試験の審査においては、製品別に問題点が異なることから、申請書の中に十分な情報が含まれて、リスク評価を可能にしているのが重要である。リスク評価をできるだけ情報が含まれているかという問題がある場合もあり、それらに対するいろいろな質問も想定される。それぞれの審査官は、申請書の中に十分なデータが入っているのであれば、独立してそれを規制に従って評価していく。そして、そのリスクというのは妥当なリスクなのか、それとも合理的ではなく、それを超えたリスクなのかということをも判断する。

#### ④再生医療ガイダンスについて

独立したガイダンスに関して、再生医療における、細胞治療、遺伝子治療、デバイスについてそれぞれ発表されている。

各種情報については、コンフィデシャルな形で前INDのプロセスで問い合わせをすることが可能である。また非公式なアドバイスも得ることができる。開発の早い段階で大学研究者からのアドバイスを得たり、そして実際に当局と会う公式なINDの前のミーティング、プロセスの前にいろいろな問い合わせをすることができる。

### 3-2. 質疑応答ポイント

#### 【質問①】

自己細胞と他家細胞のレギュレーションというのは同じであるべきか、それとも倫理的な面や推進という意味で、自己細胞と他家細胞のレギュレーションを変えるべきか？

#### 【回答①】

現状では、自己細胞というのはマニピュレーションを加えるものということで、一般的に 48 時間の培養をすることなどが考えられる。したがってライセンスプロダクトについても自己細胞製品があると考えられるが、これらは他家細胞と同じ考え方である。製造するときのマニピュレーション操作をするときに、かなり大きな安全性のリスクが同様にあるからこそ、それを製品として規制をし、管理していかななくてはならない点は同様である。

細胞治療については「組織」と呼ばれるカテゴリーがあり、そして、マニピュレーションが最低限の操作しか行われていないというものがあるが、これらは、連邦の各規制に則って行われている（骨髄治療など）。

#### 【質問②】

FDAが承認した後に、その承認品目が副作用事故を起こした場合、被害者の患者団体などからFDAが訴えられるということはあるか？また、それが、審査のときに過剰にリスクを見るなどといった影響を及ぼすことはあるのか？

#### 【回答②】

第一に患者の安全性であって、患者の安全性にとって正しい対応をしているかがより重要である。

過去にFDAが訴えられたということはなかったと思う。承認して登録をした後の副作用については、そのようなデータを集めるようなための追跡システム、トラッキングシステムを持っており、すべての製品に関して追跡をしている。もし、何か安全性についてのシグナルがあるのであれば、実際にライセンスして許認可を与えた後でも何らかの措置がされる。

# **Regenerative Medicine and Tissue Engineering: An FDA Perspective**

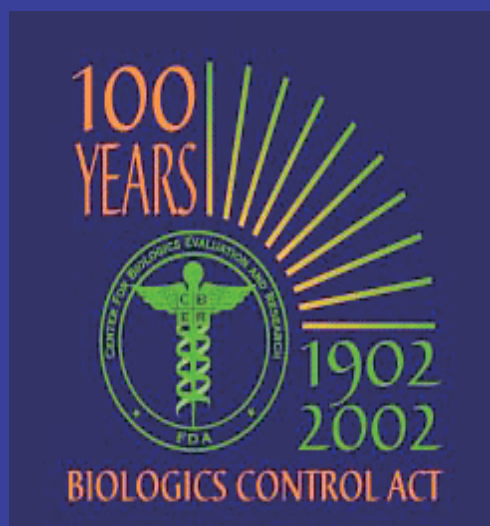
**Regenerative Medicine Workshop  
Kyoto, Japan  
November 1, 2006**

Richard McFarland, Ph.D., M.D.  
richard.mcfarland@fda.hhs.gov  
Associate Director for Policy  
Office of Cellular, Tissues, and Gene Therapies  
CBER/FDA

## **Scope of Talk**

- Overview of FDA, and CBER's Office of Cellular, Tissue and Gene Therapy (OCTGT)
- General FDA authorities and review paradigm
- Approach to Regulation of Tissue Engineering/Regenerative Medicine Products

## FDA & CBER Centennials



## Food and Drug Administration

**Office of Commissioner**  
**Andrew von Eschenbach, M.D., Acting Commissioner**

**Center for Biologics Evaluation and Research**

**Center for Devices and Radiological Health**

**Center for Drug Evaluation and Research**

**Center for Veterinary Medicine**

**Center for Food Science and Nutrition**

**National Center for Toxicological Research**

# Center for Biologics Evaluation and Research

Center Director  
Jesse Goodman, M.D., M.P.H.

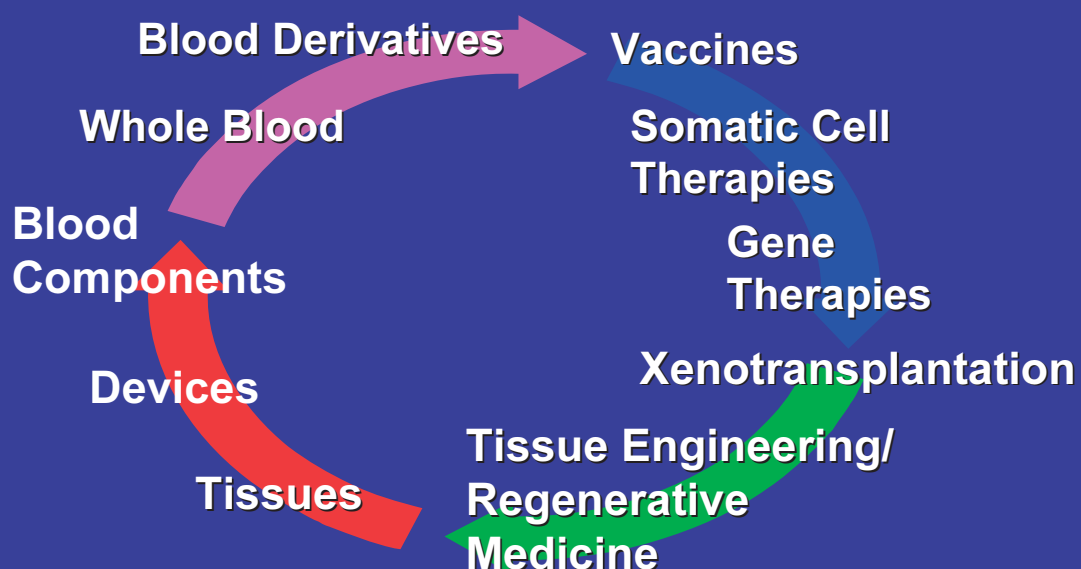
Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies

Office of Blood Research and Review

Office of Vaccine Research and Review

Office of Biostatistics and Epidemiology

## CBER Regulated Products



## **CBER**

### **Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies**

**Celia M. Witten, Ph.D., M.D. Office Director**  
**Stephanie Simek, Ph.D., Deputy Director**  
**Richard McFarland, Ph.D., M.D., Associate Director for Policy**  
**Suzanne Epstein, Ph.D., Associate Director for Research**  
**Deborah Lavoie, J.D., Chief Regulatory Management Staff**

**Division of Cellular and Gene Therapies**  
**Raj Puri, M.D., Ph.D. Director**  
**Kimberly Benton, Ph.D., Acting Deputy Director**

**Division of Human Tissue Products**  
**Ruth Solomon, M.D., Director**

**Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology**  
**Ashok Batra, M.D., Director**

## **Legislative History**

- **1902 Biologics Control Act**
- **1906 Food and Drug Act**
- **1938 Food Drug, and Cosmetics Act**
- **1962 Kefauver-Harris Amendments to FD&C Act**
- **1976 Device Amendments to FD&C Act**
- **1992 PDUFA I**
- **1997 FDAMA I**

## Basis for FDA Actions

- **Statutes**
  - a.k.a, Acts or Public Laws (FD&C Act, PHS Act, etc.).
  - Passed by Congress and signed by the President
- **Regulations**
  - Implementation of the Statutes
  - Rulemaking Process
    - Agency Drafts Regulations
    - Public Comment
    - Approved by the Executive
  - Has force of law

## Basis for FDA Actions

- **Guidance**
  - Agency's current interpretation of Statutes or Regulations
  - Good Guidance Practice (includes public comment)
  - Non-binding advice

## Forces Shaping Biological Products in the 21<sup>st</sup> Century

- New Discovery Biomedical Research and Technology
- Demand for New Biological Products and Faster Access
- Safety and Ethical Issues
- Changing Health Care Environment
- Global Market: International Harmonization and Competition; Consolidation/Mergers
- Information Management
- Counter-Terrorism

Participation in Dialog is a  
Component of Good Regulation

F, D & C, PHS Acts Plus Regulations

Critical Path  
Research

Data  
Assessment

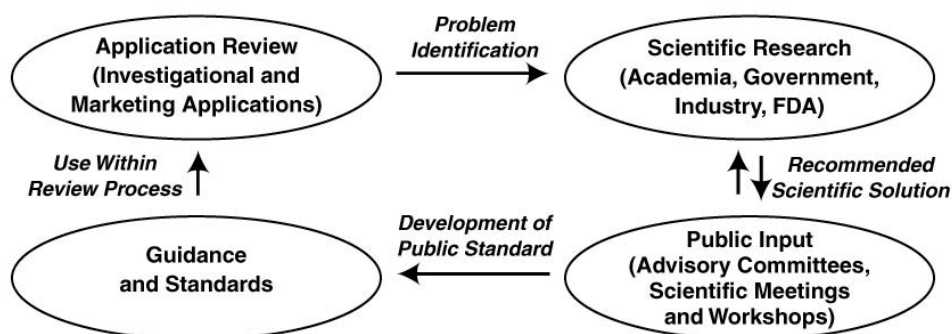
Science-Based Policy and Decisions

External  
Discussion

Internal FDA  
Discussion

## How does Research Directly Inform Policy of Product Evaluation?

Figure 8: Problem Identification and Resolution During the FDA Product Review Process



## FDA Critical Path Initiative

- In these days of increasingly complex medical products and biotechnologies, the FDA needs to be proactive, explicit and transparent to support new safe and effective products moving efficiently through the Critical Path of product evaluation...the path that biological products take on the way from initial discovery to patient use
- In many cases, a regulatory historical path does not exist—Critical Path serves as an explicit science base to inform novel regulatory policy
- [www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath.htm](http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath.htm)

## **Who Does Research at CBER?**

- Research-Regulators: Regulatory scientists who:
  - Review complex biological products and
  - Address major regulatory hurdles through intramural and collaborative laboratory, epidemiological, clinical trial design, and statistical research.

## **FDA Review is Product-based**

- Parallels prudent product development
- Dependent on characteristics of specific product
- Preclinical studies designed to support use of specific products
- Clinical trial design supported by manufacturing, preclinical data
- Framed by regulations

## Regulation of Clinical Trials

- IND Regulations
  - Drug
  - Biologic
  - Combination
- IDE Regulations
  - Device
  - Combination

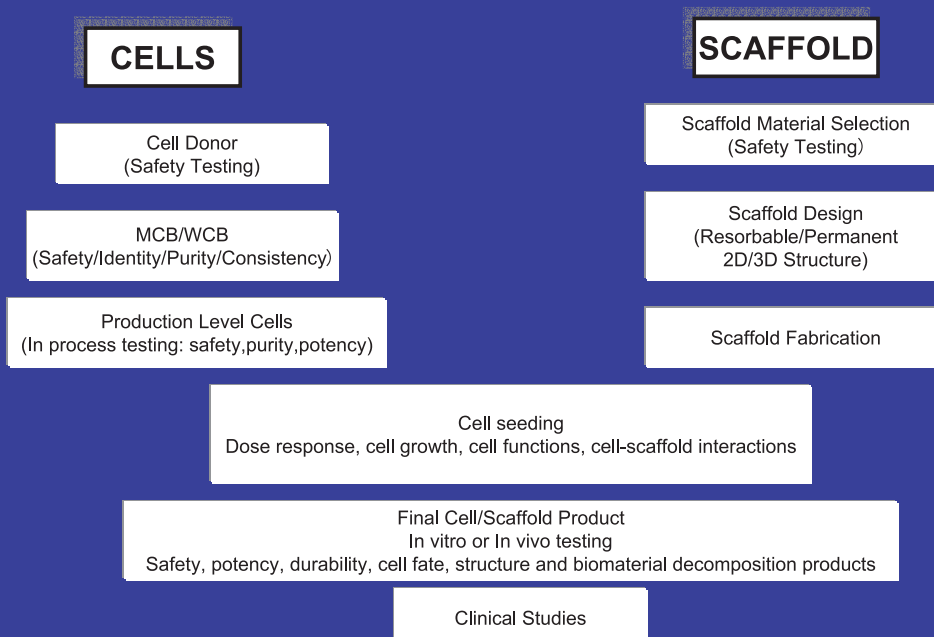
## IND and IDE Comparison

- IND and IDE regulations contain differing specific requirements and language that reflect both scientific differences between product areas and history of the rules
- BUT**
- IND and IDE regulations are both focused on prudent development with the goal of assuring safe, effective products

# Regenerative Medicine

- Cellular Products, Devices, Combination Products (cells combined with scaffold)
- Regulated under IND/ BLA Regulations or IDE/PMA Regulations
- Specifics of which regulations will vary based on the science inherent in the product
- Combination products
  - Primary mode of action- RFD process (Office of Combination Products)
  - Previous intercenter agreements and precedents

## Developing Cell Scaffold Products



## **Cell-Scaffold Scientific Issues**

- What questions need to be asked by testing of final products or their components?
- At what stage of product assembly is the most accurate information obtained?
- What testing methods are currently available and what methods need to be developed or standardized?

## **CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Teams**

- Facilitate intercenter co-operation and solutions of TE issues
  - Provide a core resource of TE review expertise to CBER, CDRH, OCP
  - Participate in development of regulatory policy and pathways
  - Facilitate FDA participation in Standards Organizations
  - Provide a strong, consistent FDA voice in outreach activities with academia, industry, other governmental programs
  - Provide an educational resource for reviewers within CBER and CDRH

## **CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Teams-Composition**

- **CBER**
  - Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies
  - Office of Compliance and Biologics Quality
- **CDRH**
  - Office of Device Evaluation
  - Office of Science and Engineering Laboratories
  - Office of Compliance

## **Regulatory Issues for Clinical Studies**

- Does the submission contain “sufficient information to assess risks to the subjects in the proposed trial?”
  - Are source materials, manufacturing process, and final product sufficiently characterized to provide adequate assurance of safety?
  - Were adequate preclinical studies performed?
  - Were data submitted in sufficient detail to conduct an independent review?
  - Does the design of the clinical trial contain adequate safeguards for subject safety?
  - Is the design of the clinical trial adequate to achieve stated aim?
- If sufficient data are present, are the risks to human subjects unreasonable?

## Regenerative Medicine

- Guidances for Cellular, Gene Therapies, and Devices
- Leveraging existing guidances to support specific areas of tissue engineered medical products
  - CMC guidances for cellular products
  - General (CT and GT) preclinical guidances
  - Guidances for devices may be applicable to scaffolds
  - Many clinical guidances cross-cut product areas

## U.S. Regulatory Framework for Standards Development

- 21 CFR 10.95, Participation in outside standard-setting activities
- Policy regarding the development and use of standards with respect to International Harmonization of Regulatory Requirements and Guidelines” (60 FR53077, October 11, 1995).  
[http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_04/21cfr10\\_04.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_04/21cfr10_04.html).

## FDA Information/Outreach

- Product specific confidential enquires during pre-IND, IND process
- FDA talks at scientific meetings
- Guidance documents
  - (<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>)
  - (<http://www.fda.gov/cdrh/guidance.html>)
- Advisory Committee Discussions
  - (<http://www.fda.gov/cber/advisory/ctgt/ctgtmain.htm>)
- Workshops

## Advisory Committee Meetings

- Hematopoietic stem cells for hematopoietic reconstitution (February 2003)
- Allogeneic islet cell therapy for diabetes (October 2003)
- Somatic cell therapies for cardiac disease (March 2004)
- Somatic cell therapies for joint surfaces (March 2005)
- Potency measures for cell, tissue and gene therapies (February 2006)

## Contact Information

Richard McFarland, Ph.D., M.D.  
[richard.mcfarland@fda.hhs.gov](mailto:richard.mcfarland@fda.hhs.gov)

Associate Director for Policy  
Office of Cellular, Tissues, and Gene Therapies  
Center for Biologics Evaluation and Research  
U.S. Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike, HFM-670  
Rockville, MD, 20852 USA

## 4. 再生医療に対する研究者の取り組み

再生医療の研究者における取り組みの現状と課題点について以下の5つの講演が行われた。  
説明資料は以下に添付の通りである。

- |  |           |
|--|-----------|
| (1) 財団法人 先端医療振興財団 細胞組織研究グループ                                     | 川真田 伸 専門役 |
| (2) 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学                                       | 森下 竜一 教授  |
| (3) 大阪大学大学院医学系研究科<br>外科学講座心臓血管呼吸器外科<br>大阪大学医学部附属病院未来医療センター センター長 | 澤 芳樹 教授   |
| (4) 東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター                                     | 中内 啓光 教授  |
| (5) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所  | 大和 雅之 助教授 |

## Proposal for Translational Research

Foundation of Biomedical Research and Innovation (FBRI)

Cell Processing Center  
Shin Kawamata

JST-CRDS Regenerative Medicine Strategy Work Shop @ Kyoto Univ. Shiran Hall  
061101

### Do we need Regenerative Medicine/Cell Therapy ?



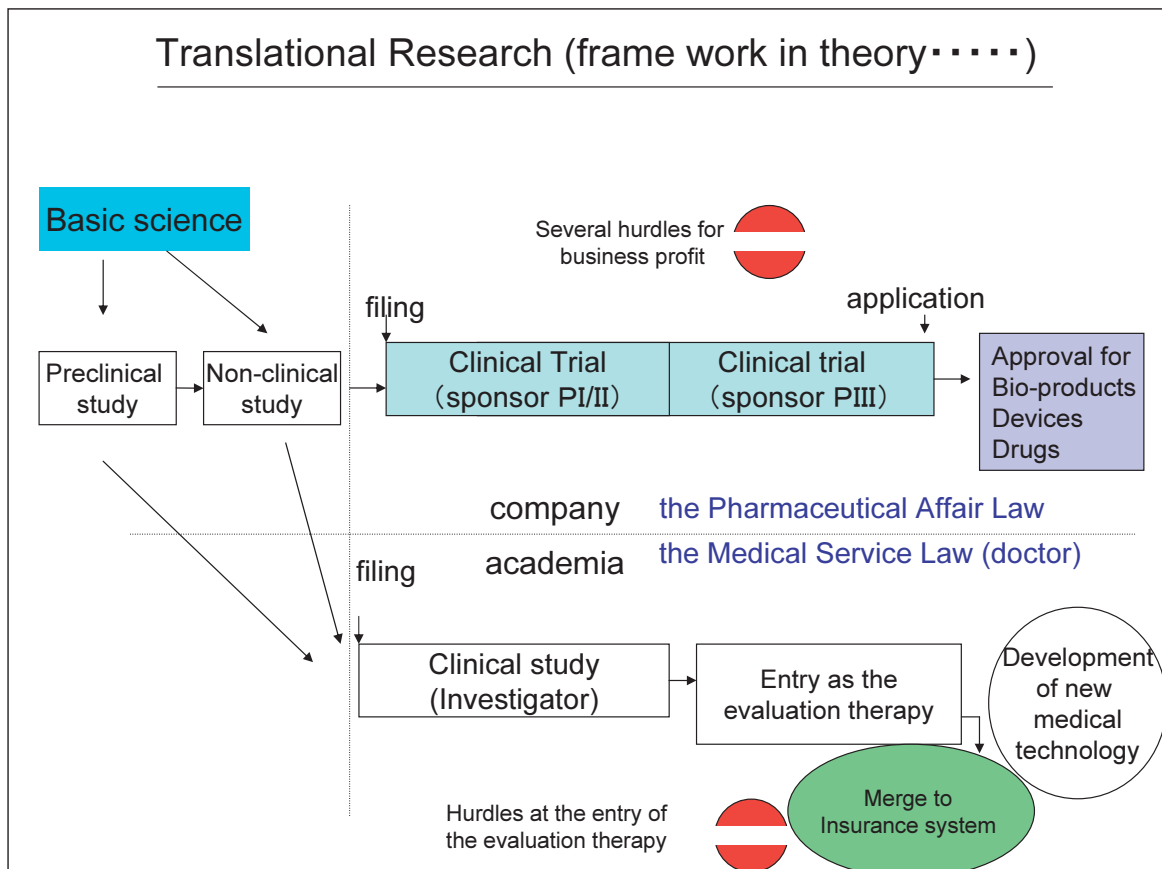
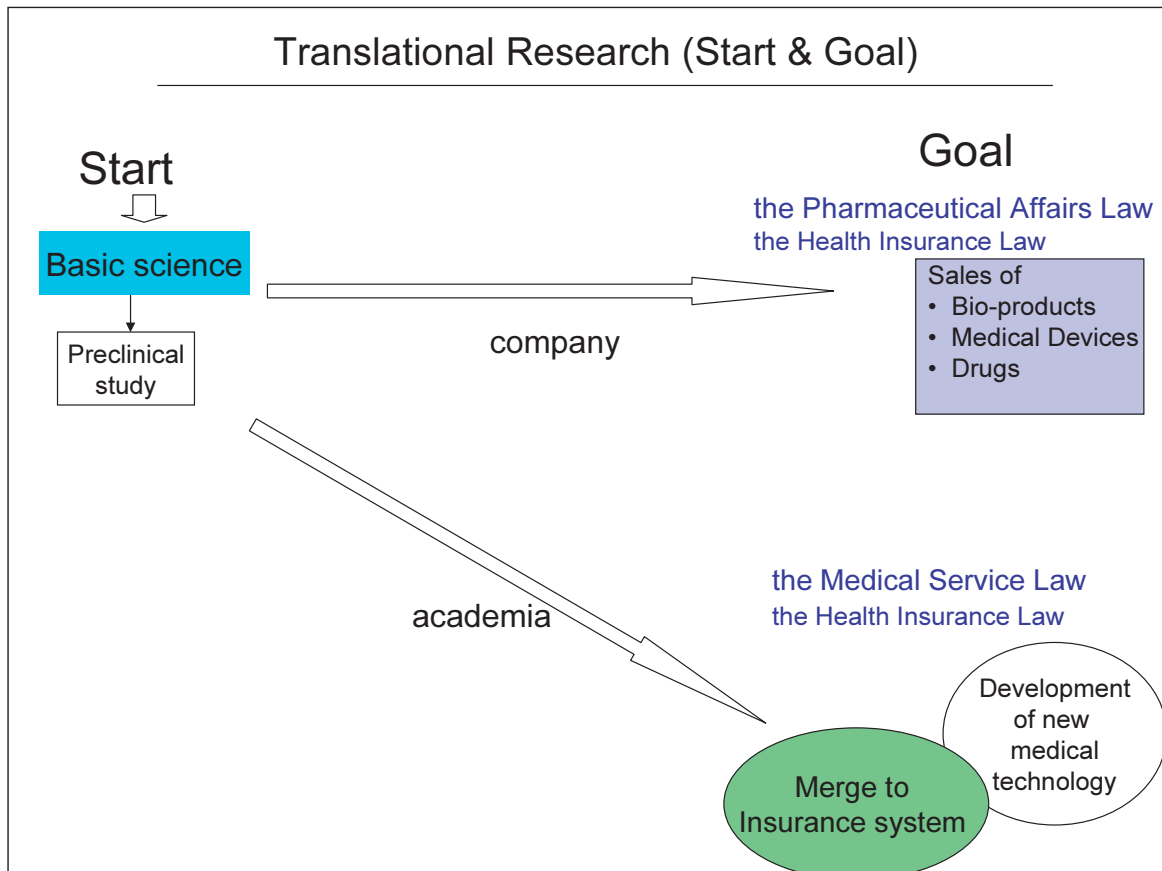
**Yes**, some disorders cannot be cured by conventional therapies  
...BMT for leukemic patients... islet cell transplantation for IDDM..

Healing of some disorders can be promoted by cell therapies  
....osteoblasts, chondrocytes + scaffold implantation....

isolation and processing of the cells prior to transplantation to  
the patients require a designated tissue culture facilities, known as **CPC**

before the patients enjoy the benefit, the quality and safety of the cell  
products shall be **certified by the regulations and laws concerned**.

To meet this requirement, we need **GMP based CPC**.  
And we need **one successful example in TR**, but how can we operate CPC ?





## Rental CPC for clinical trials/studies in FBRI

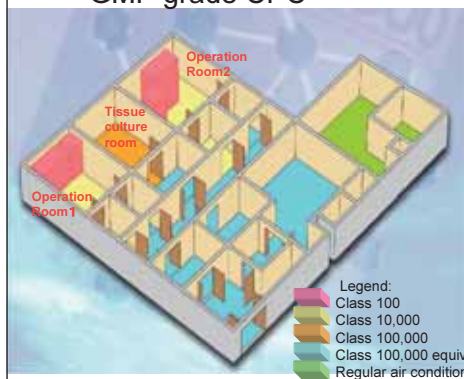


Protocol prep.

ethics committee/IRB

### Bio-Products

### GMP grade CPC



60 Test Beds  
+ 640 beds hospital  
(year 2010)



## Proposals for the “realization “of a translational research

1. Selection of TR projects (criterion for selection):  
Only the projects [aiming for clinical trials](#) or entry to “[the evaluation therapy](#)” shall be adopted.
2. Designation of joint use core medical centers :
  - a) dealing [inter-institutional projects](#).
  - b) TR training center.
  - c) establish “Standards and SOP
3. Secure TR specialists or coordinators:  
TR [key persons at core facilities](#) with the knowledge of:  
medical science, protocol design, related laws and regulations, and ability of coordination with patient leagues if any, doctors, authorities concern, manufacturers and funding agencies..

## Proposals for the “realization “of a translational research

### 4. New Budget for TR:

- a) sponsor the projects for the investigator's (doctor's) clinical study or trials for bio-products.
- b) recruit TR personnel at the core facilities.
- c) projects to solve the present hurdles in TR  
such as development of next generation CPC, establishment of SOP, documentations..

### 5. Initiative role of administrative offices:

A working group from inter-sectional administrative agencies, industries, medical institutions, researcher, patients' leagues should be formed to issue a guide line for TR.

## Question and Answer

Q1: What is a desirable TR project ?

Q2: What is the requirement to be a regional TR medical center?

Q3: What type of standard or guide line is required for CPC operation?

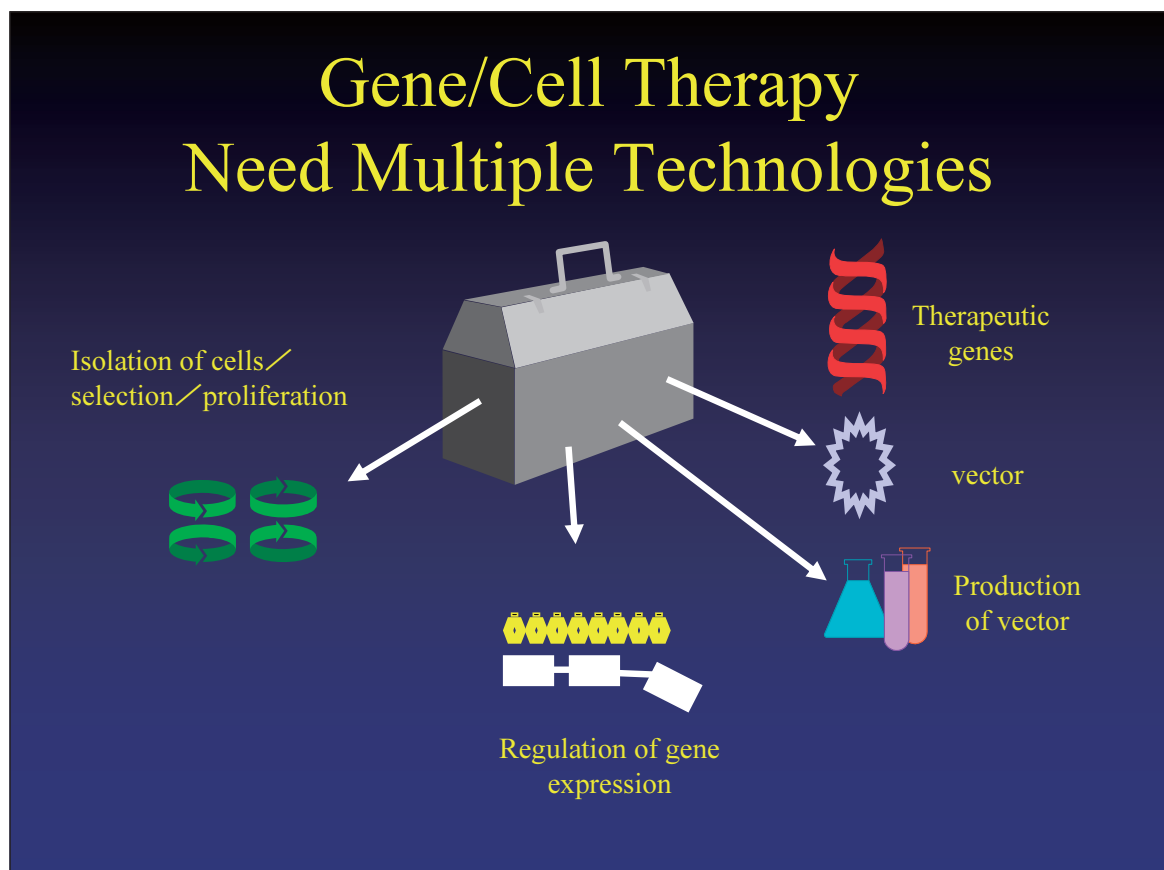
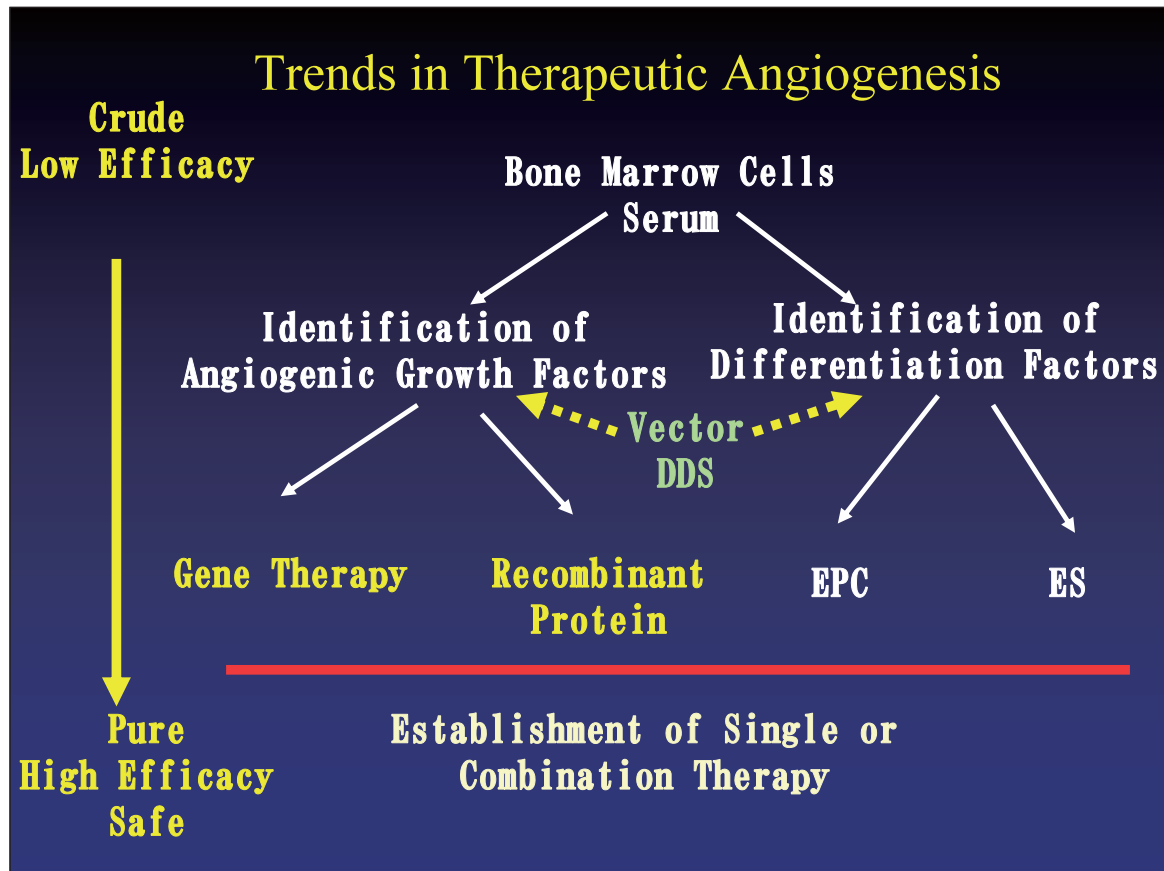
---

A1: A clinical trial or clinical study aiming for clinical trials or the evaluation therapy as a part of clinical trials. Clinical study without goal or disagreeable with a current scientific finding shall be re-validated at hearing committee of the institution.

A2: A joint use medical center with test beds able to handle clinical trials of regional institutions. The clinical studies in an advanced stage or aiming at clinical trials shall be transferred to and conducted at the center.

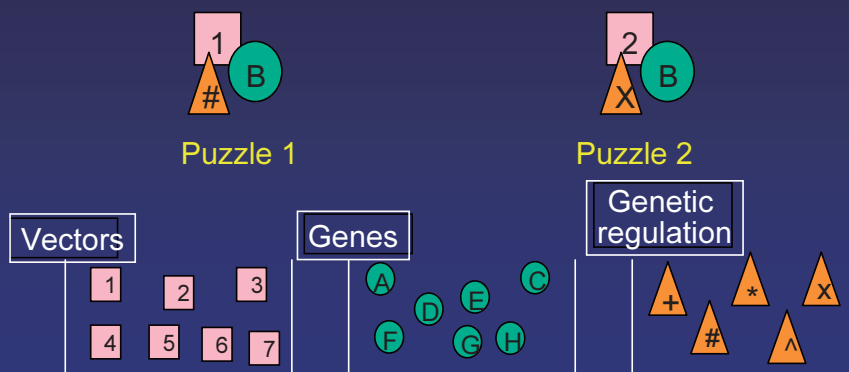
A3: Operational grade of CPC may differ depending on the goals of the institutions. CPC carrying out clinical studies under the medical service laws do not require GMP operation. While CPC in clinical trials should operate in GMP grade in accordance with the pharmaceutical laws. Two types of CPC might be utilized depending on the stage of TR. GMP grade operation of CPC is indispensable for clinical trials, but needs huge maintenance cost. [A rental type GMP grade CPC at core facilities could be a solution.](#)

[We need a successful example in regenerative medicine utilizing rental GMP grade CPC.](#)



## Optimizing Genetic Therapy Puzzles

- Genetic therapy is a puzzle centering on the genes.
- One therapeutic concept and one specific gene give rise to many different puzzles.

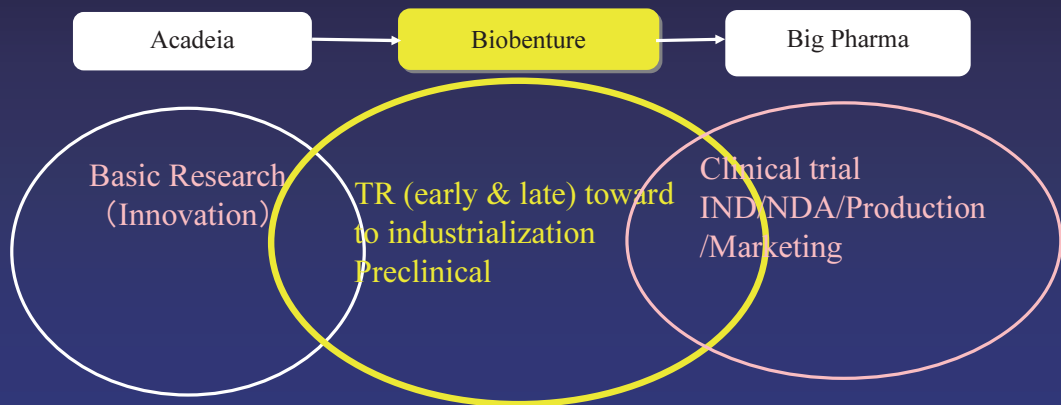


## Why is TR difficult in Regenerative Medicine?

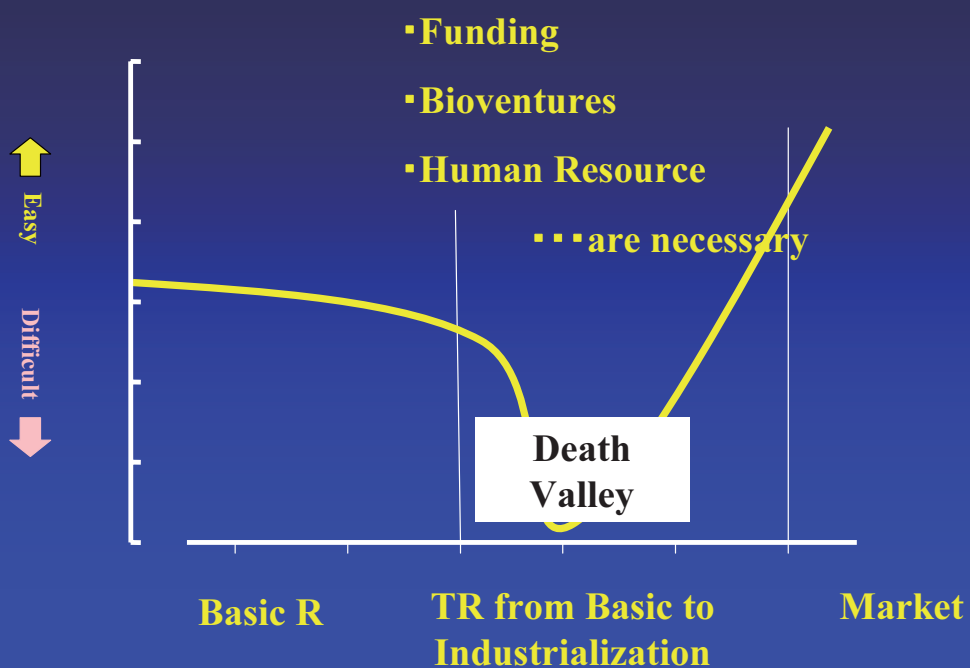
1. Regenerative Medicine is different than traditional pharmaceuticals
  - different skill set
  - expanded skill set.
2. The assets of Big Pharma are primarily applicable to later stage development.
3. Biotech skills are primarily applicable to earlier stage development. However, only few Biotech are working in this field in Japan.
4. Thus, combining Big Pharma and Biotech skills does not create the critical mass required for optimal therapy development in Japan.
  - requirement to network and partner
  - role of supplier and 'experts' will be necessary and critical.

# Role of Bioventures

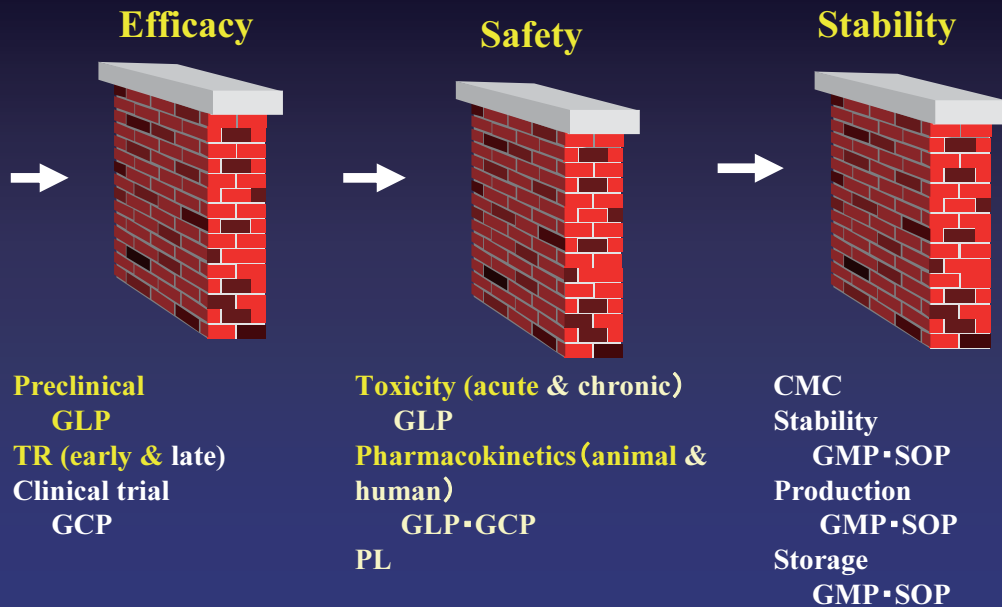
- Innovation from Academia should be translated into Big Pharma through Bioventures.



## Death Valley in Regeorative Medicine



## Obstructers Toward to Industrialization in RM



## Clinical Pharmacology in Gene/Cell Therapy

### Monitoring

Gene/Cells (Blood, Urine, Tissues)  
Produced Protein (Blood & Tissues)  
Effects (e.g. angiogenesis)  
Clinical Efficacy

### QC&QA

Production of Gene/Vector/Cells  
Validation

## How Should we do ?

### 1) Set up Road Map of Regenerative Medicine!

Goal of Industrialization  
(Market or Common Therapy)

### 2) Divide Individual Role between Academia & Ventures

Academia: Basic Research (efficacy, molecular biology, molecular imaging)  
Education (TR, Ethics, Regulatory Science, GLP, GCP, GMP),  
Clinical Trial (TR early)

Industry: Clinical Trial (TR late & sponsored)  
CMC, Production

### 3) More Tight Relationship between Academia & Industry

Funding, Large Corroboration, Resolve COI

## Look UK!

- 1) Cambridge is largest Biocluster in EU
- 2) Pipelines from Cambridge ventures (>200) over all of German ventures
- 3) UK resolved the problems between Academia & Industry early 1990.
- 4) Model is more closed us than USA (less investment money, more academia activity ...)



**UCL & Imperial College have the complex that contains Academia & Industry in one building related to stem cell research.**



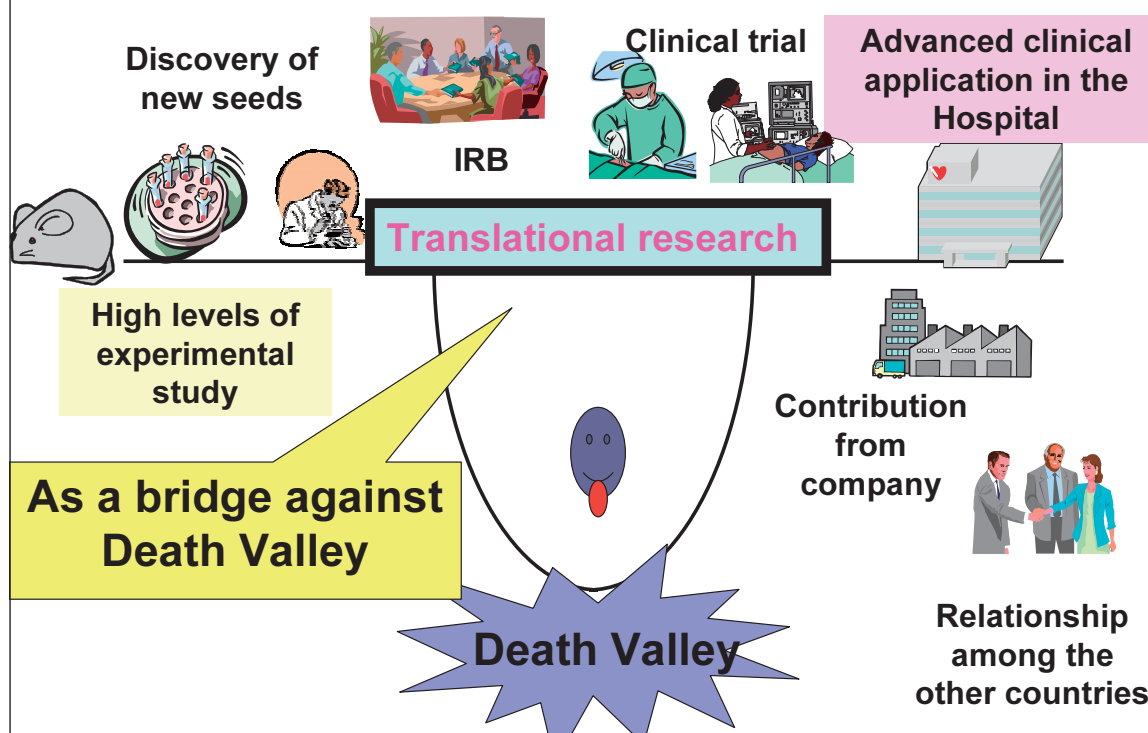
## Translational Research in Osaka University

-Medical center for translational research in Osaka University Hospital-

Osaka University  
Cardiovascular Surgery  
Yoshiki Sawa



## Importance of Translational Research





# MCTR

**Medical Center for Translational Research**  
**Osaka University Hospital**

In 2002, MCTR was established in Osaka University Hospital as a translational research center for the future medical technology.

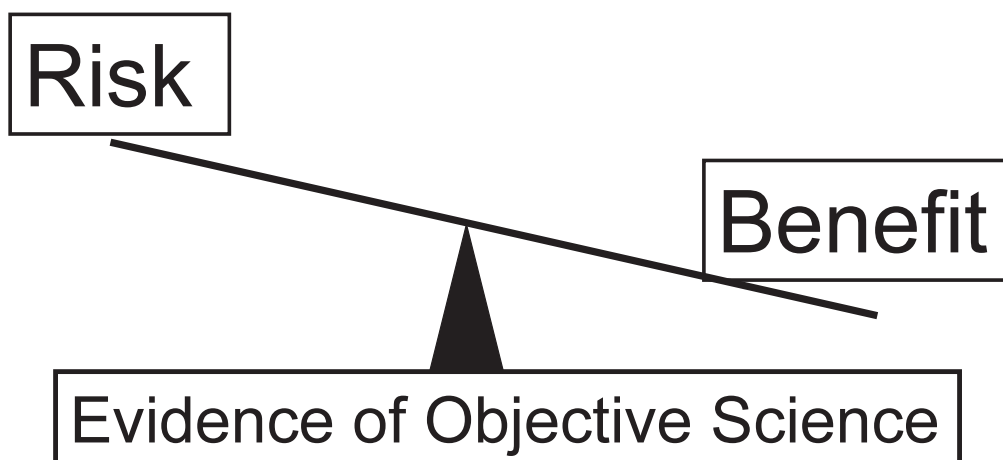


#### *MCTR's activity*

- **Translational Research**  
Regenerative Medicine, Cell therapy, Robotics Surgery, Surgical Assistance system, Surgery Training System, New Diagnostic Imaging
- **CPC Operation**
- **Future Medical Technology**  
Development of novel medical technology  
Introduction of IT to Surgical Suite
- **Physician-oriented Clinical Trial**
- **Education / Human Resource Development**
- **Patent Counseling, Intellectual Property Strategy**



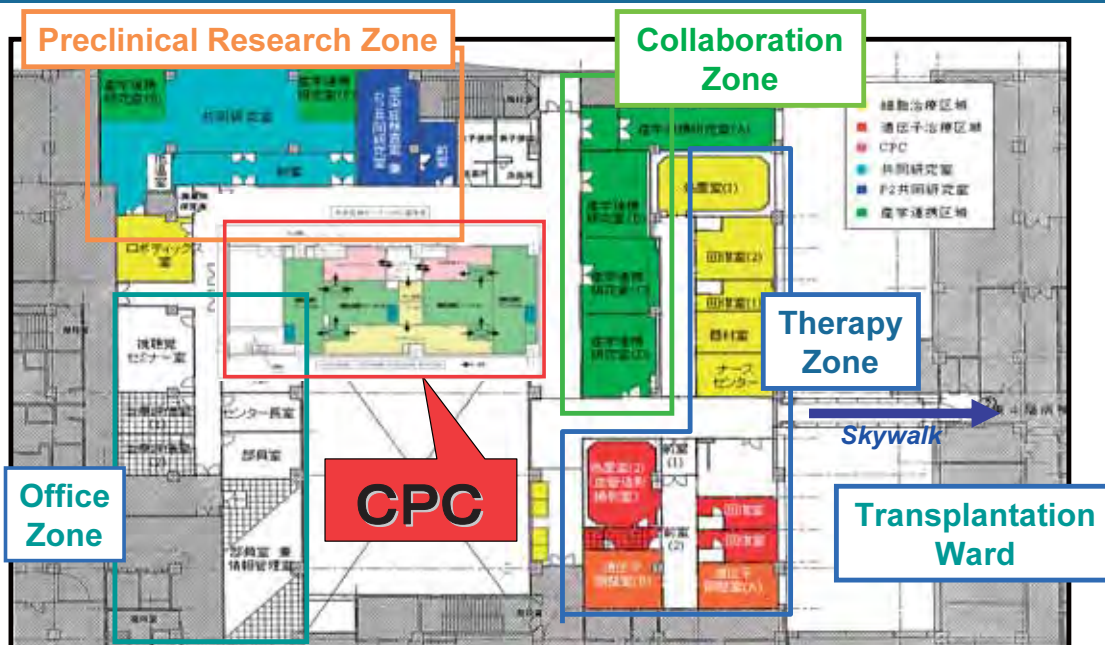
## Experimental Clinical trial



## 11 Projects of Translational Research in Osaka University

1. Regeneration therapy in the Bone
2. Protection for ischemic Optic nerve
3. Regeneration in the Heart
4. Regeneration in the Cornea
5. Magnetically treatment for Headache
6. Immunological treatment for Colon cancer
7. Regeneration therapy in the Cartilage
8. Myocardial Regeneration using Myoblast sheets
9. Regeneration for Spinal cord injury
10. Immunological treatment for Esophageal cancer
11. Allograft transplantation of islet cell for DM

## Medical Center for Translational Research in Osaka University Hospital



Space in MCTR is 1600m<sup>2</sup>

## Partnering - Promotion of collaboration

### **Academic-industrial alliance**

seeds from basic research → clinical application and industrialization

Collaboration research **12 companies**

Association for future medicine exchange

Alliance, matching and information exchange for industrialization

**55 companies**

### **Medical-engineering alliance**

nano-biotechnology,

robotics surgery,

surgical guidance system,

surgical training system



### **International academic exchange**

McGowan Institute for Regenerative Medicine, Pittsburgh, PA. U.S.A.

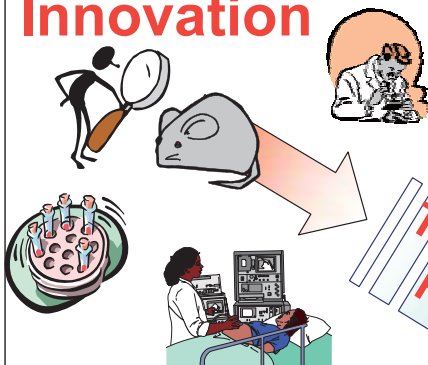
Hannover Clinical Trial Center, Hannover, Germany

Cambridge University, UK

Yonsei University, Korea

## Specialists for Translational Research

### **Innovation**



**Bottom –up System**  
**Fast First Success**

**Translational Research**



**Industrialization**



Review for Clinical protocol (FDA)

Medical statistics

Medical technology for TR

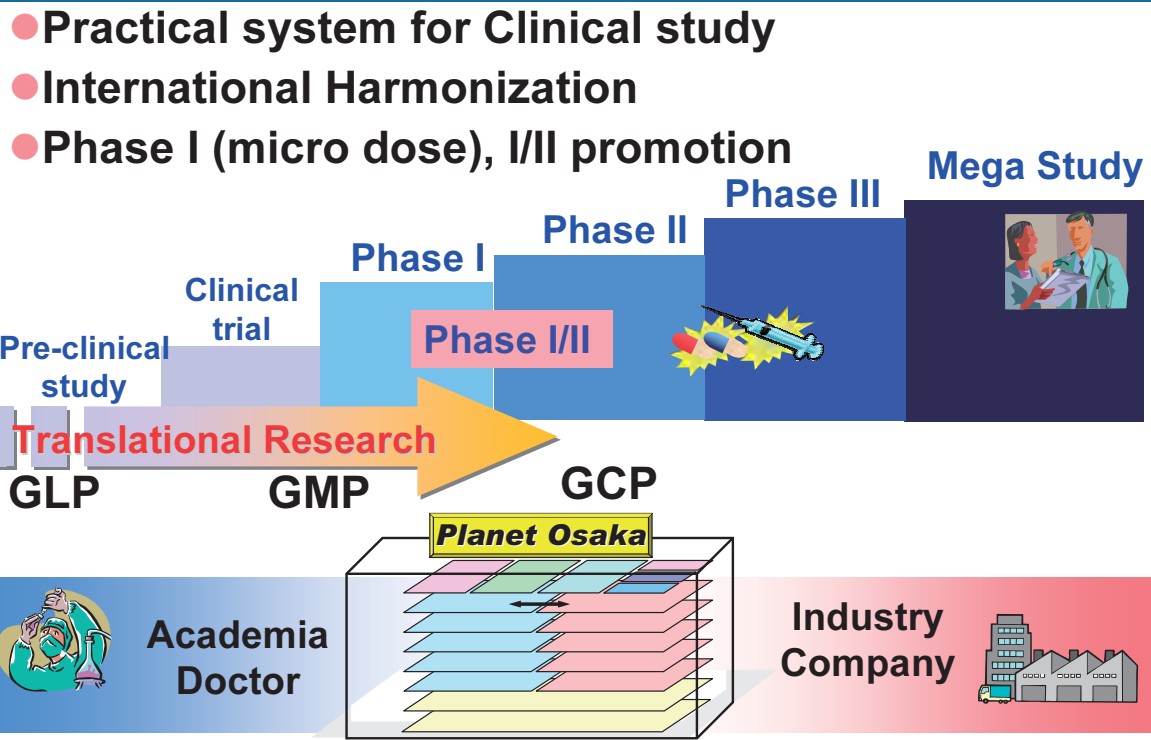
TR coordinator (TRC)

Strategy for intellectual property

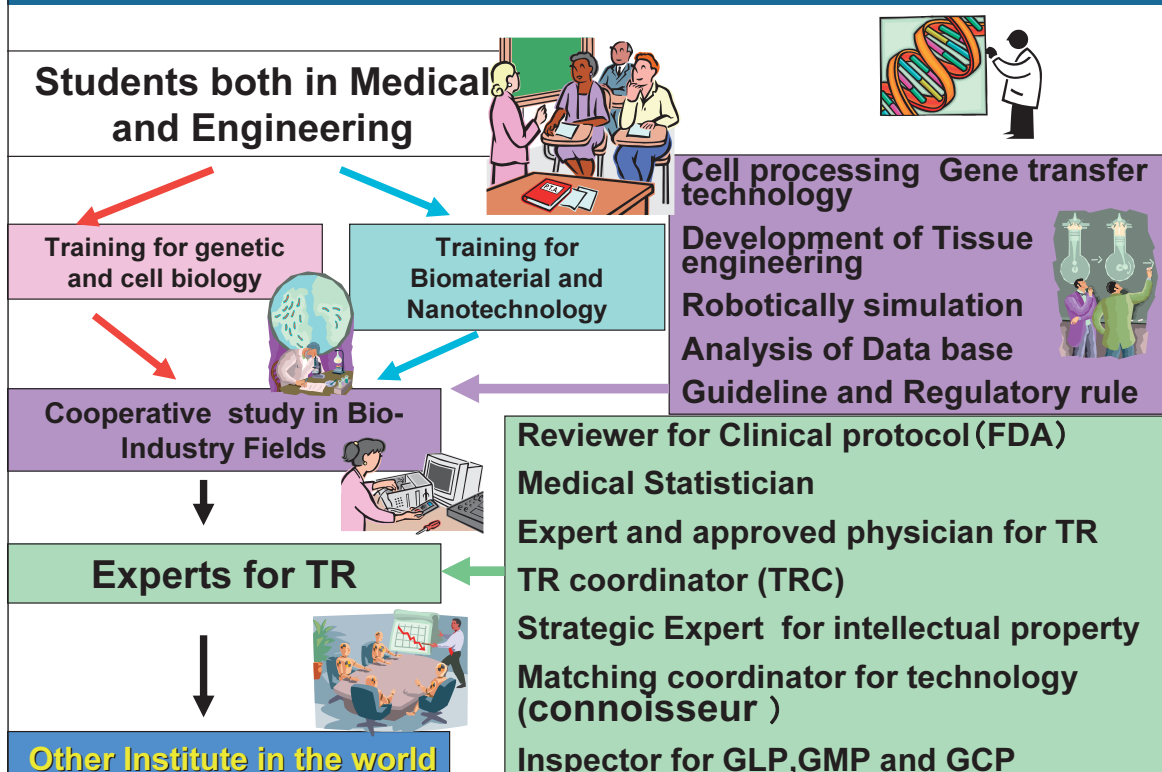
Matching for technology (connoisseur)

Regulation for GLP, GMP and GCP

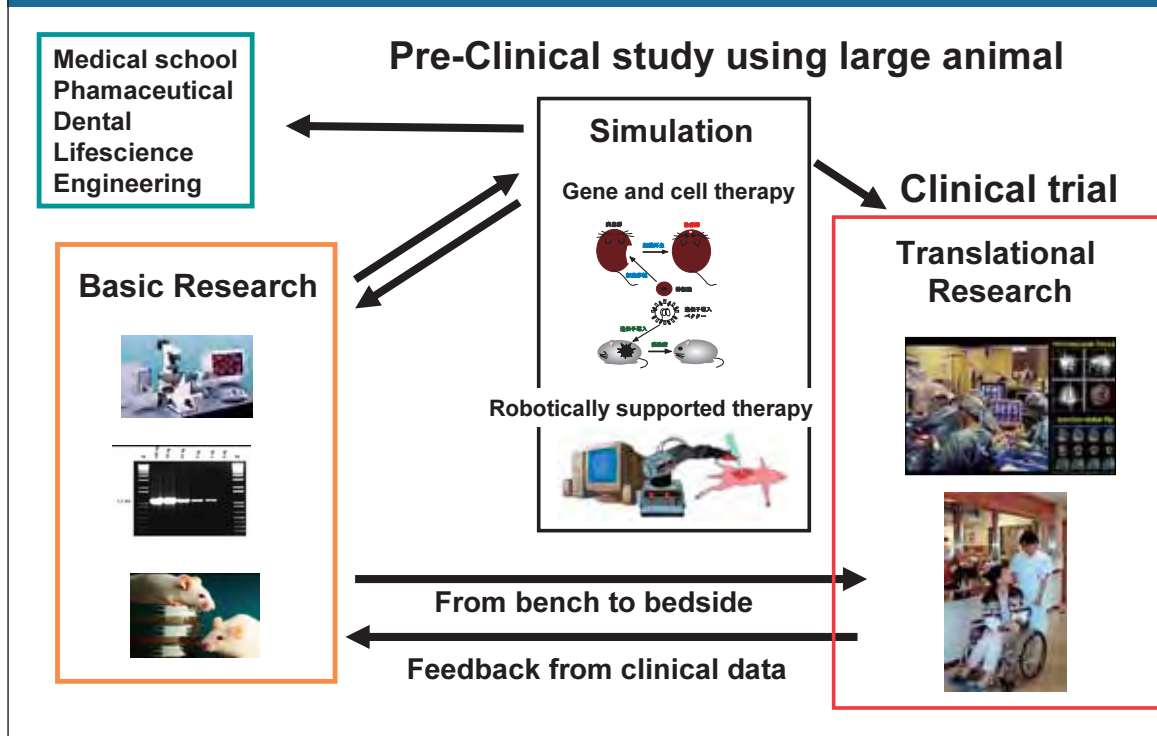
## Role of Translational Research -Planet Osaka-



## Educational system for TR experts



## Experimental Laboratory for preclinical study under GLP regulation -From bench to bedside-



## Problems for TR in the Academic institute

- Specialists, Experts, Staff members
- Experimental laboratory systems under GLP regulation
- Clinical support facilities under GMP regulation
- Clinical protocol under GCP regulation
- Financial supports for clinical trial
- Cooperation between University and Industry
- Ethical level of IRB in each institute
- Practical Guidelines of Government Regulation
- Treatment fee supported by Private Insurance
- Insurance system for compensation
- Strategy for Intellectual property



## Stem Cell Research and Regenerative Medicine in Japan

Hiro Nakauchi, M.D., Ph.D.  
Laboratory of Stem Cell Therapy  
Institute of Medical Science University of Tokyo

### Stem cell research in Japan:

*Japan is one of 35 countries that allow derivation of ES cells from surplus IVF embryos.*

Use of human ES cells for research:	Yes
Establishment of human ES cells:	Yes
Use of human ES cells for therapy:	(Yes)*
Establishment of ntES cells:	(Yes)
Use of cloned embryo for research:	(Yes)
Use of materials from aborted fetus	(No)
Reproductive cloning:	Illegal

\* Guideline is not yet formulated.

*So far, only 3 hES cell lines established, 35 projects approved since 2001.  
(Yes) means officially Yes, but practically No.*

## Human ES cell research in Japan: Problems: stringent ethical regulation

### News

*Nature* 438, 263 (17 November 2005) |

#### Japan's embryo experts beg for faster ethical reviews

David Cyranoski, Tokyo

**Researchers accuse review boards of holding them back.**

Japan is a world leader in embryonic stem-cell research involving mice and monkeys (> 30 % of the publication by Japanese researchers) , but work involving human cell lines is another matter (only 3 out of 259 papers on human ES cells). That is because **review committees regularly take far longer to approve such projects than other countries do**, researchers charge (**average over 12.5 months**).

In other countries, where there is usually only one level of approval, say it generally takes a fraction of the time — **two to three months** in Singapore, South Korea, Australia and Britain. In the United States, despite its reputation for restrictive policy, approval to work with permitted stem-cell lines can take as little as **a few weeks**.

## Stem cell research in Japan Guidelines

### Derivation and Research Usage of Human ES Cell Lines

Sept. 2001

Proposal of derivation or usage of human ES cells must be approved by the institutional review board and **also by the Government**

Same reviewing process is required for the derivation of hES cell lines and the use of established hES cell lines (now usually it takes > 10 months).

### Guide lines for clinical protocols using adult stem cells (excluding the usage of human ES and fetal cells)

Sept. 2006

Clinical research using adult stem cells must also be approved by the institutional review board and **also by the Government**

## Stem cell research in Japan: Grants

### The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

Leading Project on the realization of regenerative medicine  
U.S.\$ 200 million (total) over 10 years (human ES cell studies excluded)

Special Priority Area Grant  
U.S.\$ 12 million (total) over 5 years on stem cell research in general

### The Ministry of Economy, Trade and Industry

U.S.\$11 million (total) over 5 years on human ES cells studies.

New Jersey is going to fund >\$380 million.

California is going to fund \$2950 million over 10 years.

EU is going to fund \$74000 million over 7 years.

Nationally supported Stem Cell Institutes in Australia, Singapore etc.

## Human ES cell research in Japan: Summary

*Japan is greatly behind other countries in human ES cell research  
and in a system to translate it into clinical medicine.*

Relatively stringent/conservative ethical view in general.

*Due to different religious/cultural background?*

Less trust/expectation on the development of life science

*Technological science is preferred?*

*Less respect for scientists and medical doctors?*

Government-centered policy and regulations

*Bureaucratic system does not want to take any risks.*

## Stem cell research in Japan: What we need!

*We should facilitate stem cell research, in particular, of human ES cells.  
Establishment of efficient TR system is also necessary.*

Simple and faster review process for the use of hES cells and for clinical protocols using stem cells.

*Permission should be obtained within 2–3 months.*

Need to establish more clinical-grade hES cell lines

*ES cell lines vary in their characteristics.*

Need to get more political support

*Positive leadership / grants to support stem cell research*

*Need more Stem Cell Research Institutes/Centers*

***We need a strategic plan to support stem cell research.***

## Translational Research

TR is not easy!

A big gap between basic medical science and understanding of the disease process still exists.

Even in immunology, the most advanced scientific field over the decades, its contribution to clinical medicine is still limited. Antibody medicine is one such example, but this provides symptomatic treatment but not a cure.

Immunology still can not provide cure for allergies, autoimmune diseases, rejection and so on.

**Translational Research** from basic research should be considered from mid- to long-term viewpoint.

## Translational Research

Hematopoietic stem cell (HSC) are the best studied stem cells.

Still not much is known about how HSCs self-renew or how they differentiate. No way to manipulate HSCs, yet.

However, bone marrow transplantation has been made possible by the clinicians who understood the concept of stem cell and translate it to clinical medicine.

**Translational Research** is a clinical research to develop better diagnostic means, effective therapies, or ways to prevent disease initiated and conducted by clinicians.

## TR requires: a good leader

Qualified clinicians who can lead the research project

*An expert clinician in the field*

*Can follow the progress of basic medical science*

*Can initiate and coordinate a team to conduct clinical research*

*Trusted by patients and medical staffs*

Improvement in medical education:

*More emphasis on experimental medicine*

*Flexibility in curriculum to have opportunities to spend time in the laboratory (e.g., MD, PhD course in the US)*

*Lectures by the experts in clinical research*

## **TR requires: a good support system**

### System to support and facilitate clinical research

Research hospital with:

*Sufficient number of clinicians,  
Basic researchers,  
Clinical statisticians,  
Nurses and other clinical staffs  
Experienced IRB  
Coordinator who can design a clinical protocol*

Absolute lack in human resources:

*Requires establishment of core institutions that  
focuses on implementation of clinical research  
and staff training*

## **TR requires: Positive support by the agency**

Governing legal authority should be positive and prompt in

*Formulation of guideline  
Processing of review on clinical protocols  
Handling in ethical issues  
Appointment and training of specialist personnel  
More PhDs and MDs in the agency*

***We need a strategic plan here, too***

061101@Kyoto

***Regenerative Medicine  
in  
Tokyo Women's Med. Univ.  
and  
Comments on Guidelines***

**Masayuki Yamato**

Tokyo Women's Medical University

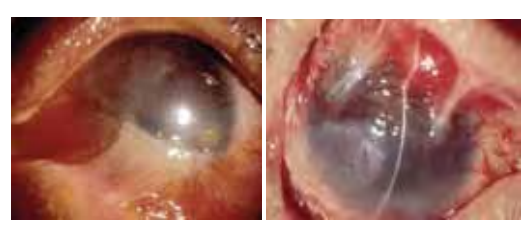
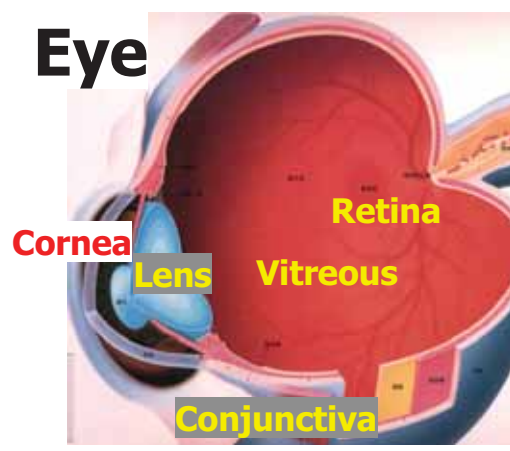
**We have experienced  
“cell sheet”-based  
regenerative medicine.**

*skin* (2000)

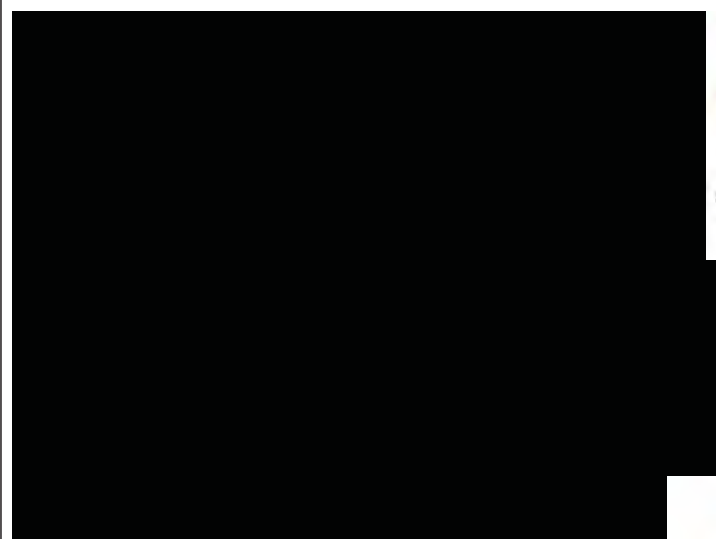
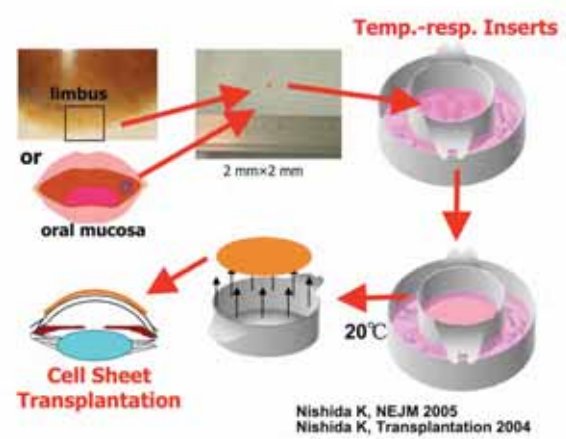
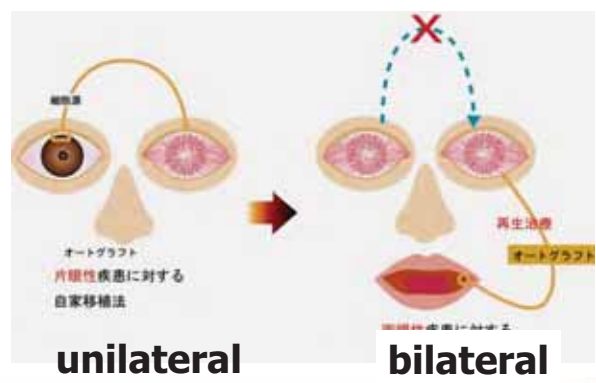
*cornea* (2002)

*esophagus* (coming soon?)

# Eye



alkali injury      Stevens-Johnson syndrome



## Autologous Oral Epithelial Cell Sheet Transplantation to Treat Ocular Pemphigoid

preoperative      2-month postoperative

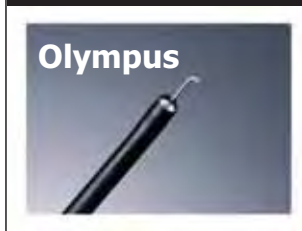


LV=0.01

LV=0.7



## Endoscopic transplantation of “Cell Sheets” after endoscopic submucosal dissection



**LESS  
CONSTRICTION**

**September 11 or September 1 ?**



*“Guideline for Clinical Research Using Human Stem Cells”*  
by Japanese FDA  
went into **EFFECT** on September 1, this year.

## **Concerns about The Guideline and Central IRB**

***Overquality, Too awkward?***

***Is only one guideline sufficient?***

*or*

***Target-dependent is better?***

*body surface*

skin, cornea, oral cavity, esophagus...

*internal organ*

heart, liver, islet...

*in blood*

hematology, blood vessel...

***Surgeon or physician?***

different philosophy, different discipline

***Needs for evidence-based guideline***

negligible residual conc. of FBS, antibiotics,  
cytokines...

***Who has the responsibility for the cost?***

private company, tax, donation, patient,  
or doctor?

***We need  
Guidelines for Preclinical Animal Study.***

***Final goal***

***First***, clinical research

***Finally***,

a) commercial product

Epistel®, Carticel®, Apligraf®...

b) limited

organ transplantation,

bone marrow transplantation

***However,  
we have very few seeds.***

***Basic research is more needed  
to achieve  
Translational Research.***

## 5. 再生医療への行政における取り組み

再生医療に対する行政の取り組みの現状と対応策について以下の4つの講演が行われた。

- |                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| (1) 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課     | 松尾 泰樹 課長  |
| (2) 厚生労働省 健康局 疾病対策課           | 松山 晃文 専門官 |
| (3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査部 | 田中 克平 部長  |
| (4) 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課       | 徳増 有治 課長  |

説明資料は以下に添付の通りである。

# JST／CRDS 再生医療戦略ワークショップ 資料

2006年11月1日  
文部科学省研究振興局  
ライフサイエンス課長  
松尾 泰樹

## 再生医療の実現化プロジェクト

平成19年度概算要求額：  
1,122百万円(継続)

研究開発のターゲット： 幹細胞を用いた再生医療の実現

想定される波及効果： 難病・生活習慣病等に対して、再生医療による新しい治療法を実現し、患者のQOLと国民福祉の向上に資する。

期間：平成15～24年度(第1期:平成15～19年度)

概要：

### (1) 研究用ヒト幹細胞バンクの整備

GMP規格に準拠したセルプロセッシングセンターと保存設備を整備し、研究用幹細胞の供給体制を構築。

### (2) 幹細胞操作技術の開発

マウス、サルなどの動物細胞で開発した技術をヒト細胞に応用し、再生医療の実現化に必要な基盤技術を確立。

### (3) 幹細胞による治療技術の開発

脊髄損傷・パーキンソン病等の神経難病、眼・内耳等の感覚器疾患、心筋梗塞・糖尿病等の生活習慣病に対し、幹細胞等を用いた新規治療法の実用化を目指す。

進捗・成果：

- 研究用臍帯血の提供を開始(平成18年3月末:14機関224件)
- ヒトES細胞からドーパミン神経細胞や大脳神経細胞などの分化誘導に成功
- マウスES細胞において網膜視細胞の分化誘導に成功
- 霊長類脊髄損傷モデルの開発、神経幹細胞移植治療の有効性を確認

他

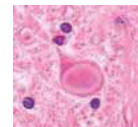
### 【実施体制】



幹細胞バンク整備

幹細胞操作技術開発

幹細胞治療技術開発

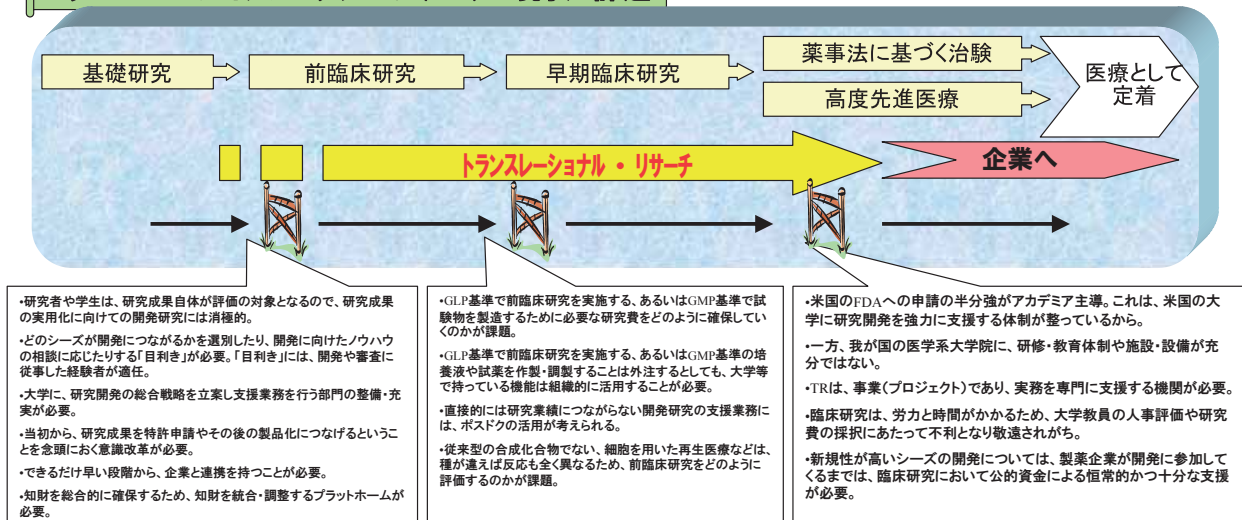


## 先端医科学研究の臨床への応用の推進に関する懇談会 検討報告書概要

### トランスレーショナル・リサーチ(TR)の定義

『大学等において、アカデミア(研究者・医師)が主導し、基礎研究の成果について、シーズの発掘から人への応用を目指した前臨床研究、人を対象に行う臨床研究(非臨床試験を含む)の一部など、最終的には実際の医療に用いることを目指し、製薬企業等が研究開発に参画するなど、実用化の見通しが立つまでの橋渡し研究。』

### トランスレーショナル・リサーチ(TR)の現状と課題



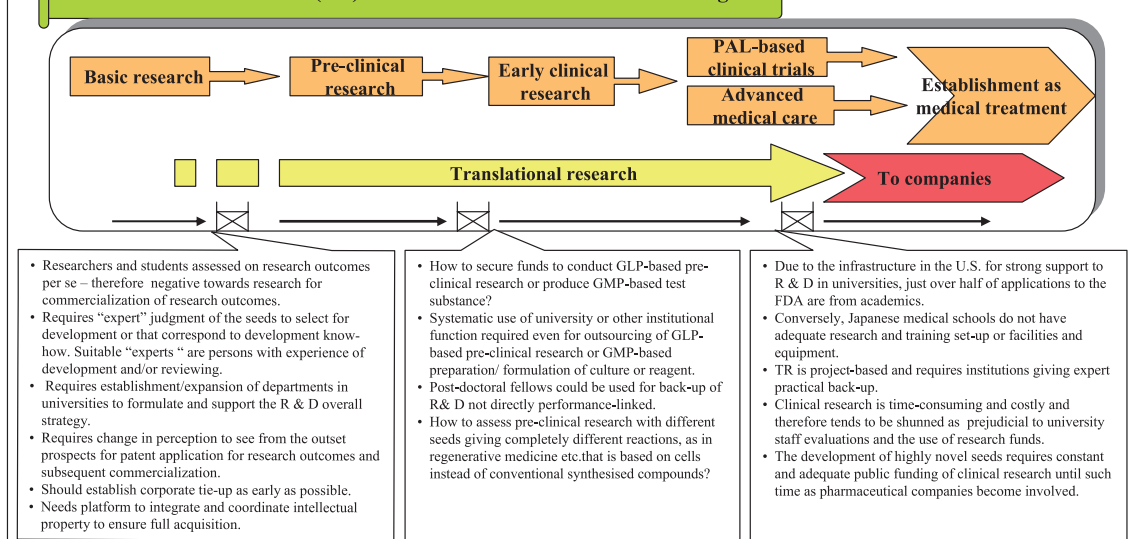
2

## Summary of Report of Discussions of Council for Promotion of Clinical Application of Advanced Medical Research

### Definition of Translational Research (TR)

"Basic research led by academics (researchers, physicians) in universities or other institutions, the outcomes of which lead to pre-clinical research intended to apply the seeds of discovery to humans and to clinical research on humans (including non-clinical), part of which shall ultimately be used in medical practice, thus forming a bridge to prospective commercialization through the participation of pharmaceutical companies etc. in R & D."

### Translational Research (TR) - Current Status and Future Challenges



## ～先端医科学研究の臨床への応用の推進に関する懇談会～

### 検討報告書【TR推進のために確保・登用すべき人材】

- 医薬品等開発及び事業化に精通した人材（製造・薬事・非臨床試験等を含む）
- 医学研究倫理に精通した人材
- ライフサイエンス分野の知的財産の確保・活用及びその事業家に精通した人材（知的財産・法律・契約を担う弁護士、弁理士、企業経験者）
- 臨床研究推進のための人材

臨床試験に経験のある医師  
研究に精通した薬剤師・看護師  
データ管理・統計解析の専門家  
システムエンジニアリング  
モニタリング及び監査の専門家  
治験事務の手続文書作成の専門家  
安全性情報の管理専門家 等

3

## 橋渡し研究支援拠点形成プログラム

平成19年度概算要求額：  
3,006百万円（新規）

### 【必要性】

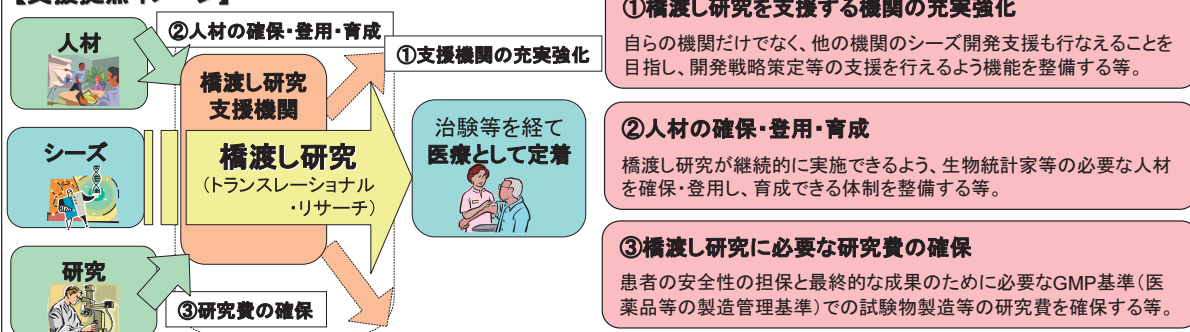
- ・我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は、NatureやScience等の主要科学雑誌に掲載されるなど、国際的にも高い評価を受けている。（例：Scienceにおける日本発の論文の割合は1983年に1%台だったが、2002年に5%台と着実に増加。）
- ・しかしながら、我が国においては、臨床研究・臨床への橋渡し研究に対する支援体制等の基盤が十分整備されていないため、このような基礎研究成果が、医療・製薬等の臨床現場に届いておらず、国民に成果が還元されていないと指摘されている。
- ・このため、関係府省等と連携し、基礎研究成果を臨床・治験に着実に結びつける施策が必要とされている。

### 【事業概要】

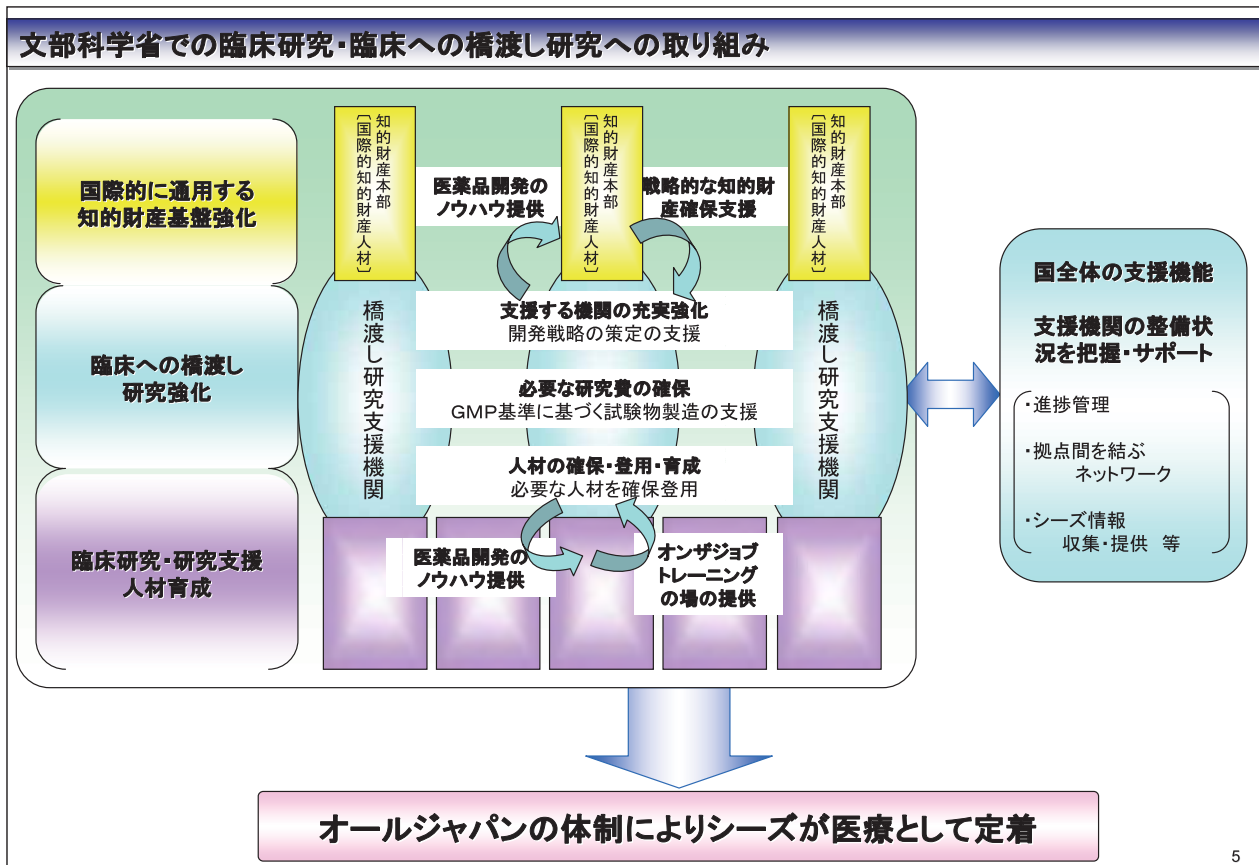
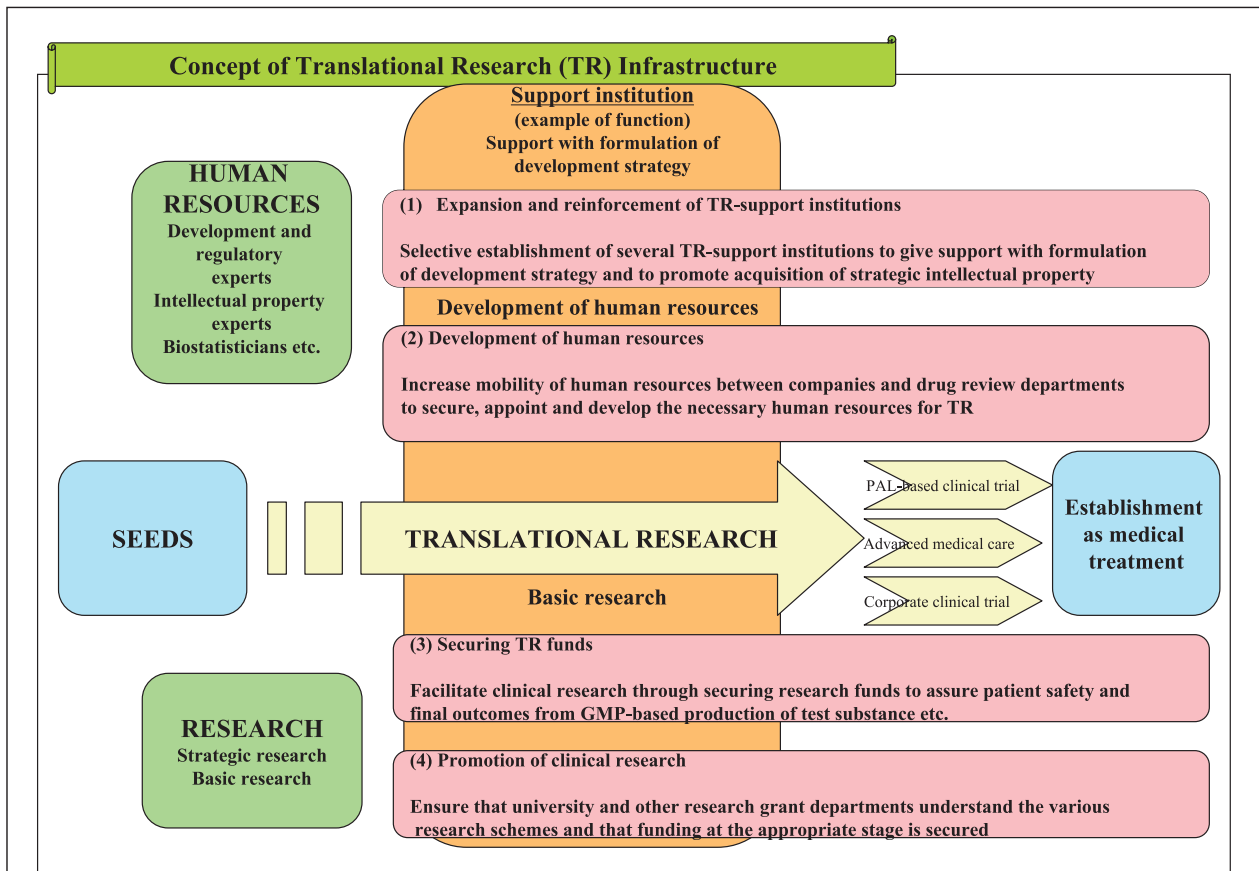
- ・文部科学省においては、大学等に存在する医・薬・理・工学等のシーズを、臨床へ橋渡し（※）するための支援機関を公募し、10ヶ所程度選定した上で整備する。
- ・この際、既存の大学等の教育研究組織・知的財産本部等と連携し、組織・人材を活用して、支援拠点の形成を促進する。

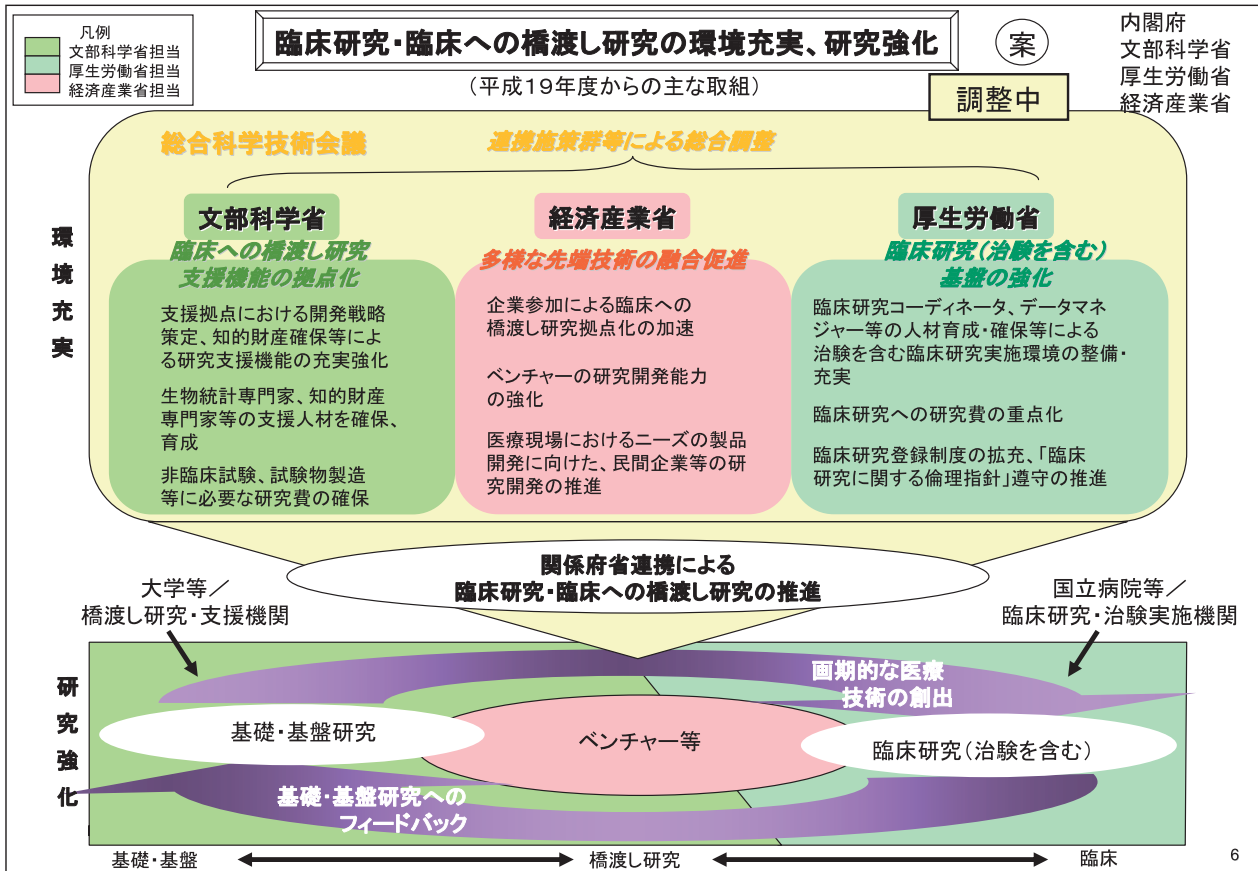
（※）人への応用を目指した前臨床研究、人を対象に行なう臨床研究の一部を目指す

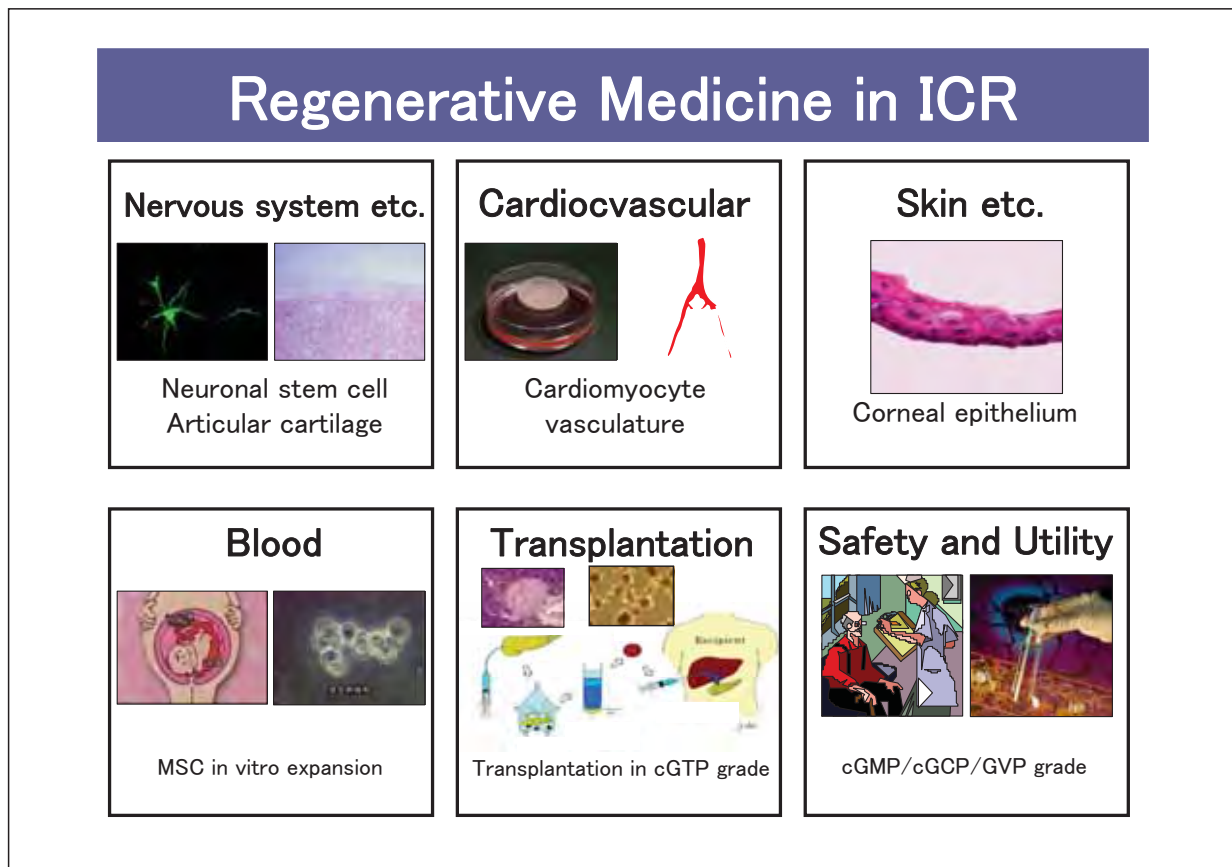
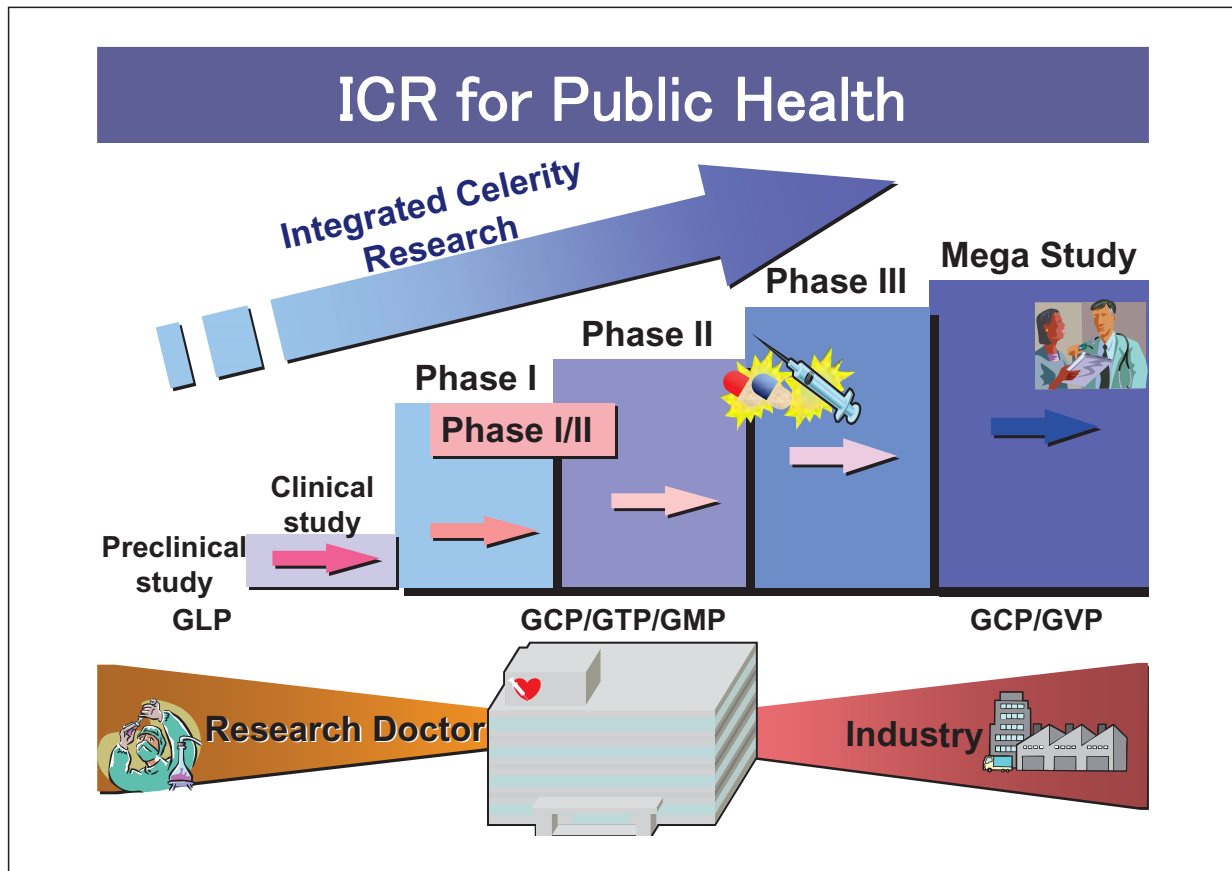
### 【支援拠点イメージ】



4







## Is Regenerative Medicine Safe and Useful?



Guideline  
for Clinical studies  
with human stem cells

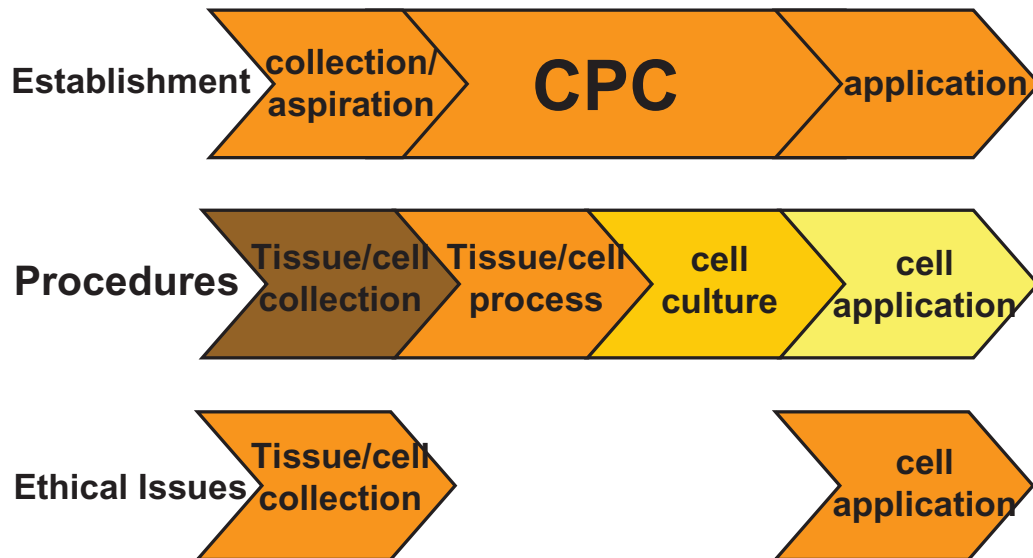
## 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」策定

### Guideline for Clinical Studies with Human Stem Cells

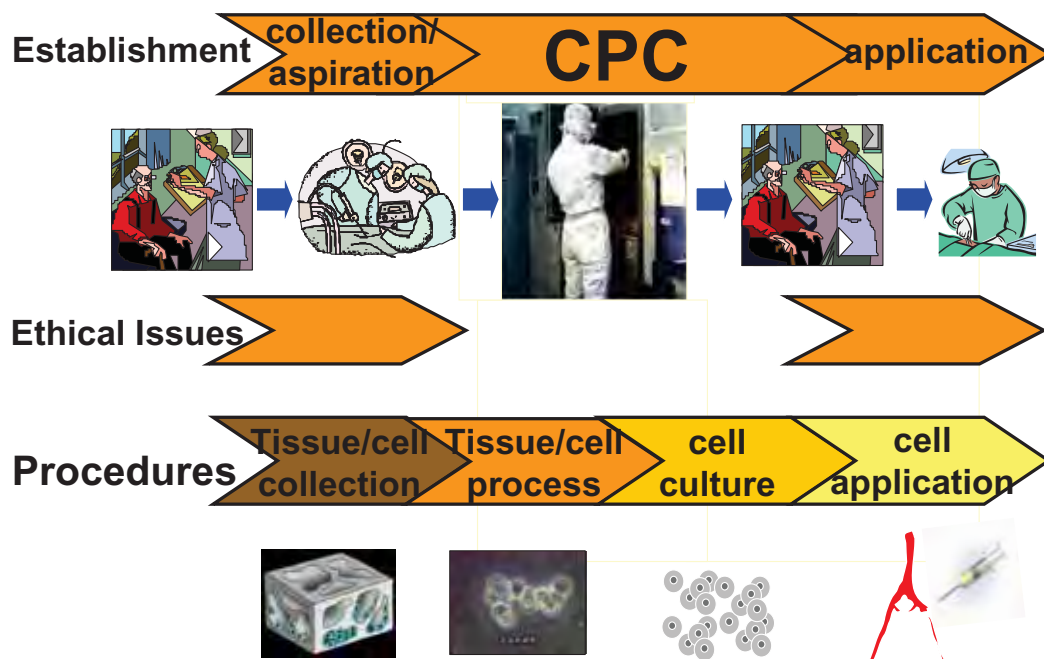
- 近年、体性幹細胞を再生医療に応用する研究も盛んに行われている。しかし、幹細胞にはまだまだ不明な点があり、**安全性を危惧する声**もある。このため、ヒト幹細胞を用いた臨床研究が適正に実施されるために、**研究者及び研究機関が遵守すべき事項**について指針が必要となる。「**ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針**」が策定され、平成18年7月3日公布、同年**9月1日施行**となった。
- In late years a study to apply somatic stem cell to regenerative medicine is done flourishingly. However, **stem cells have any questions still more**. On this account a guideline is necessary so that a clinical study with a human stem cell is carried out appropriately. "**A Guideline for Clinical Studies with Human Stem Cells**" was became the enforcement on **September 1, 2006**.

## Module Review

**Significance: For Acceleration and Accuracy of Review**

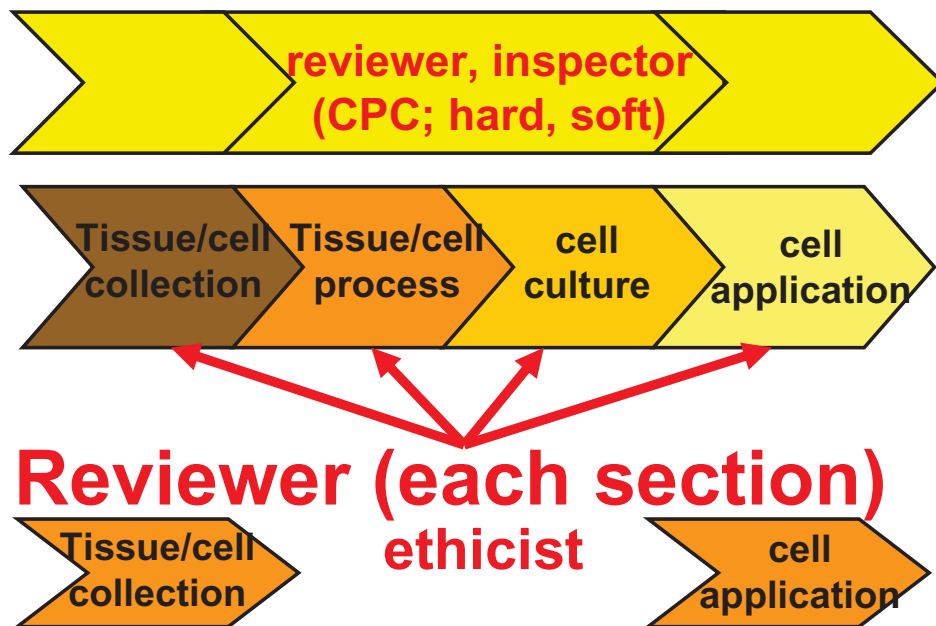


## Module Review

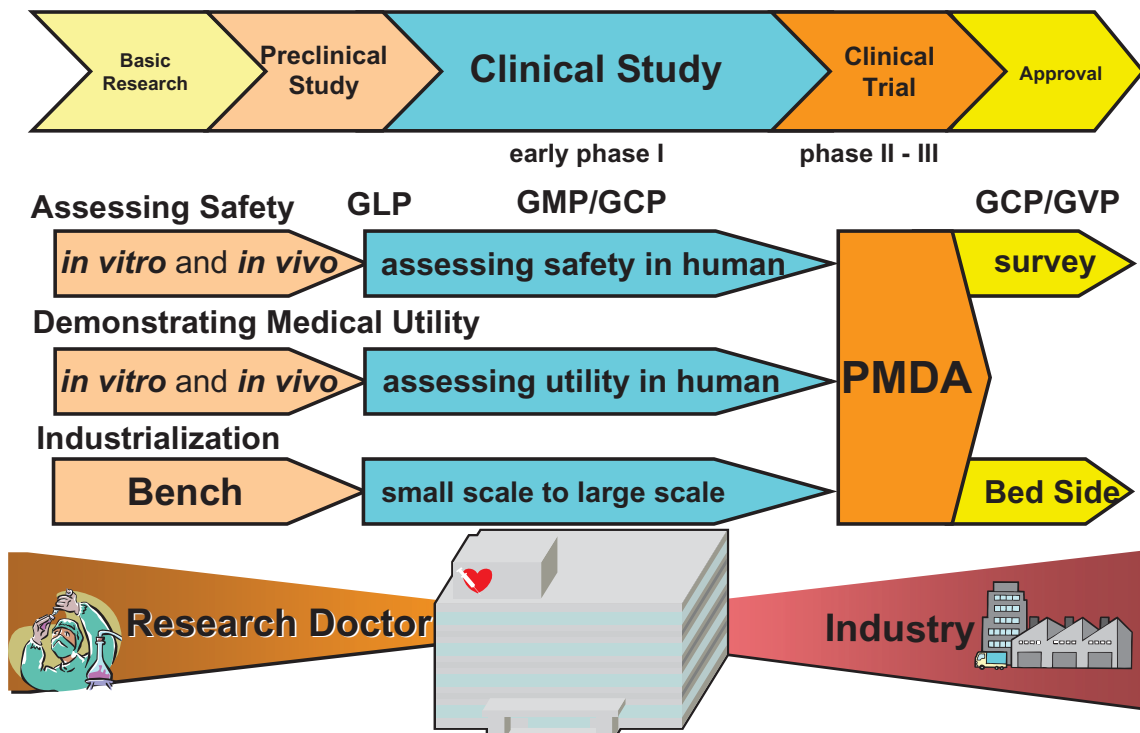


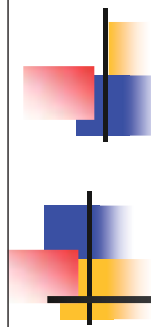
## Players in Module Review

### Practitioner



## Critical Path in ICR





## 総合機構による再生医療の審査

### Review on reproductive medicines by PMDA

(独) 医薬品医療機器総合機構

生物系審査部長 田中 克平

Katsutoshi TANAKA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
(PMDA)



JST kyoto Univ. K TANAKA

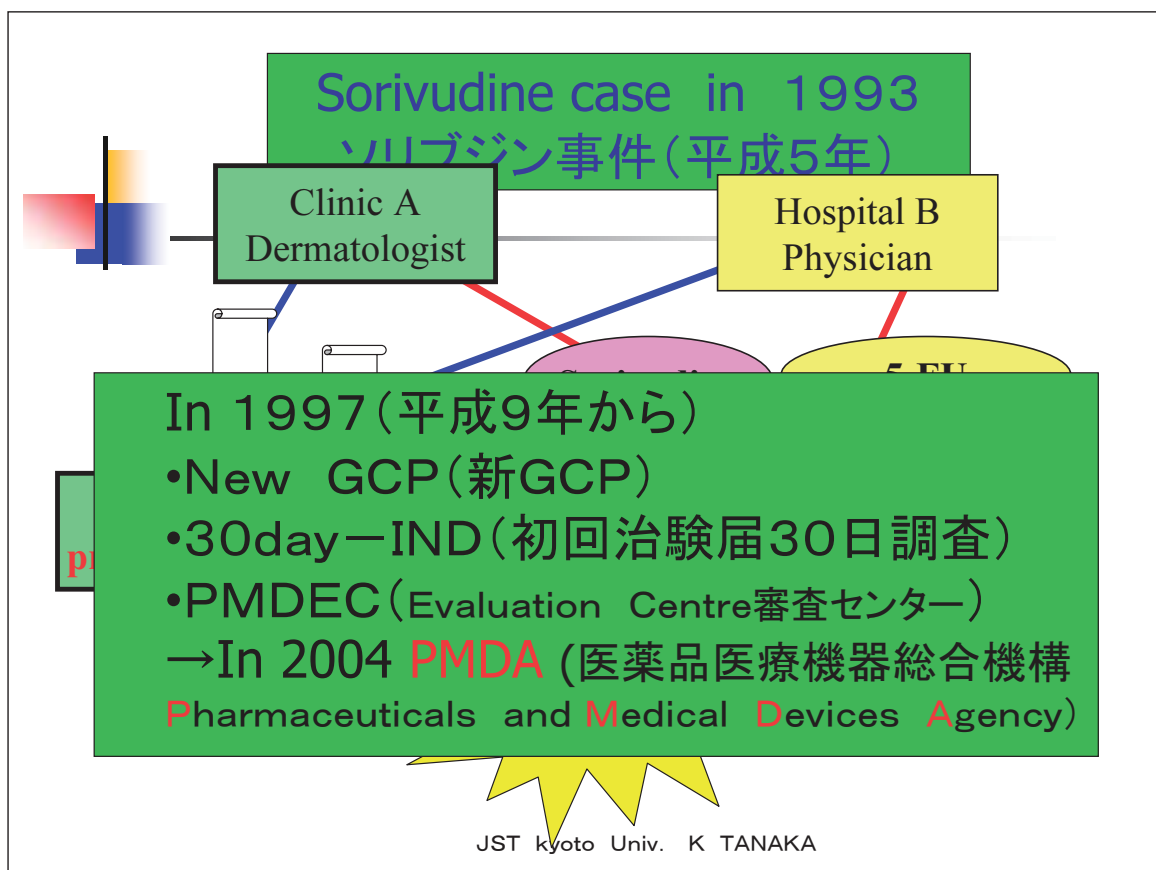
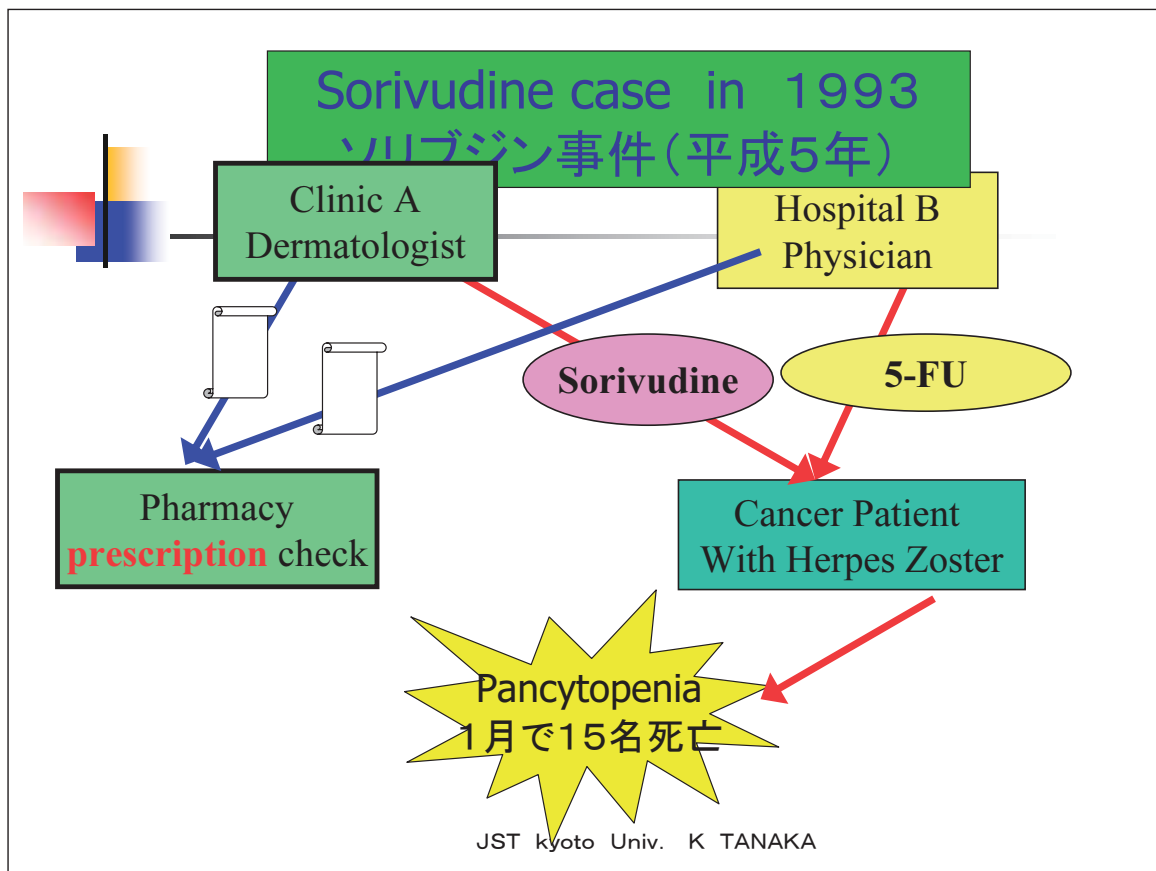


## Disclaimer Notice

- This views expressed are **my personal opinions** and not necessarily represent the views or findings of the PMDA

厚生労働省・総合機構ではなく**個人**の意見

JST kyoto Univ. K TANAKA



## The PMDA's Mission 総合機構の使命

—The PMDA's mission is to provide patients with improved pharmaceuticals and medical devices with greater speed and safety— より安全でより有効な医薬品・医療機器をより早く患者さんに



Review・Audit  
審査・調査



Post-marketing  
Safety Operations  
市販後調査



Adverse Health Effect Relief  
健康被害救済

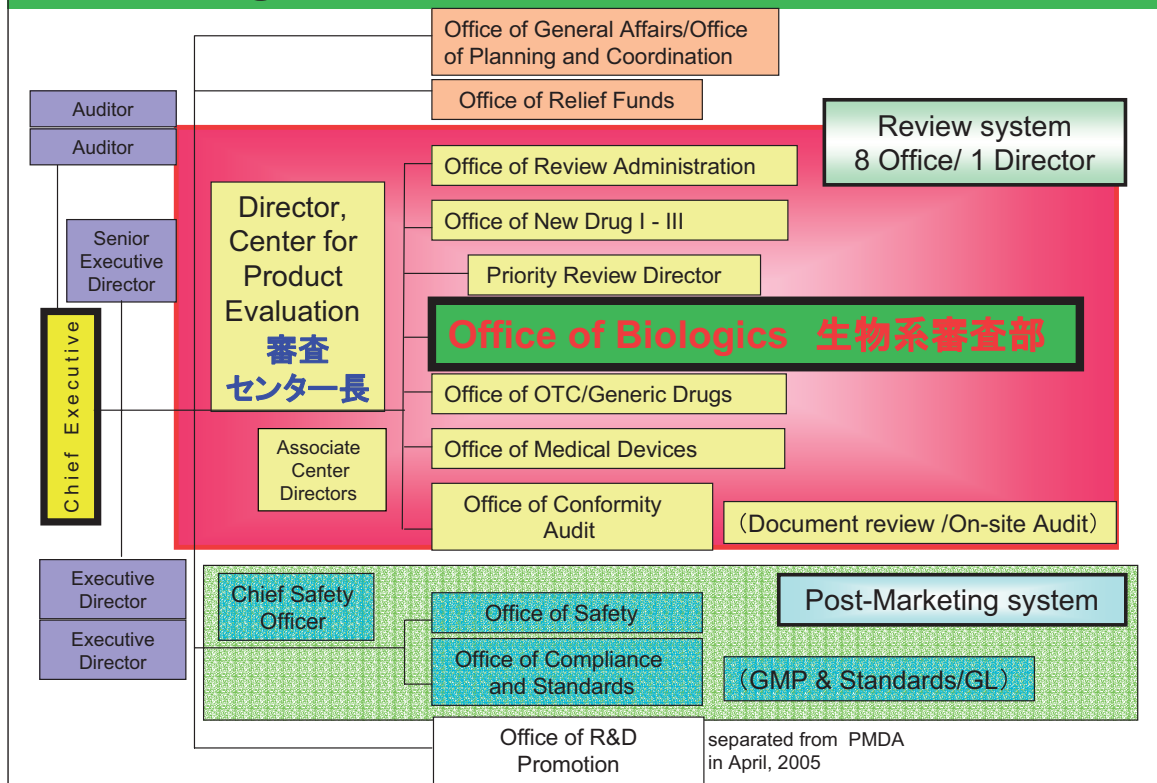
JST kyoto Univ. K TANAKA

## Human Resources 常勤職員数 (permanent staff)

	1 <sup>st</sup> April, 2004	1 <sup>st</sup> April, 2006	1 <sup>st</sup> April, 2007
Review Division (審査センター全体)	154	197	
Office of biologics (生物系審査部)	13	19	20+10?
PMDA Total(機構全体)	256	319	
(Planned)		346(in 2009.3)	

JST kyoto Univ. K TANAKA

## PMDA Organizational Structure (機構組織図)



## これからは、バイオロジックスの時代 Important issues of the Office of Biologics 生物系審査部の重要案件

### Biologics review system(20reviewers)

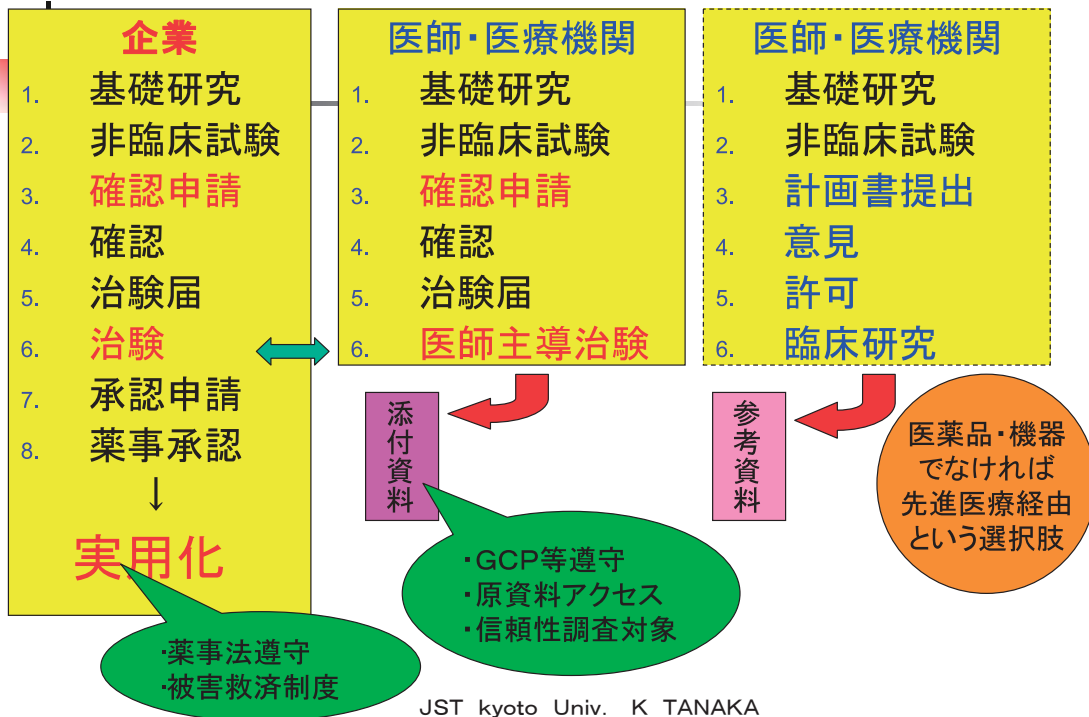
- Pharmaceuticals  
such as vaccines and blood products
- Medical devices  
such as bovine heart valves
- Advanced technologies  
such as recombinant proteins and gene therapies・RNAi
- Risk management for a new type of flu etc.,
- Regenerative medicines which could cure illnesses which cannot be cured by conventional treatments
- Pharmaceuticals and medical devices manufactured with North American bovine-derived materials
- From Unapproved drugs committee(eg. Recombinant Antibody)

→FDA:CBER

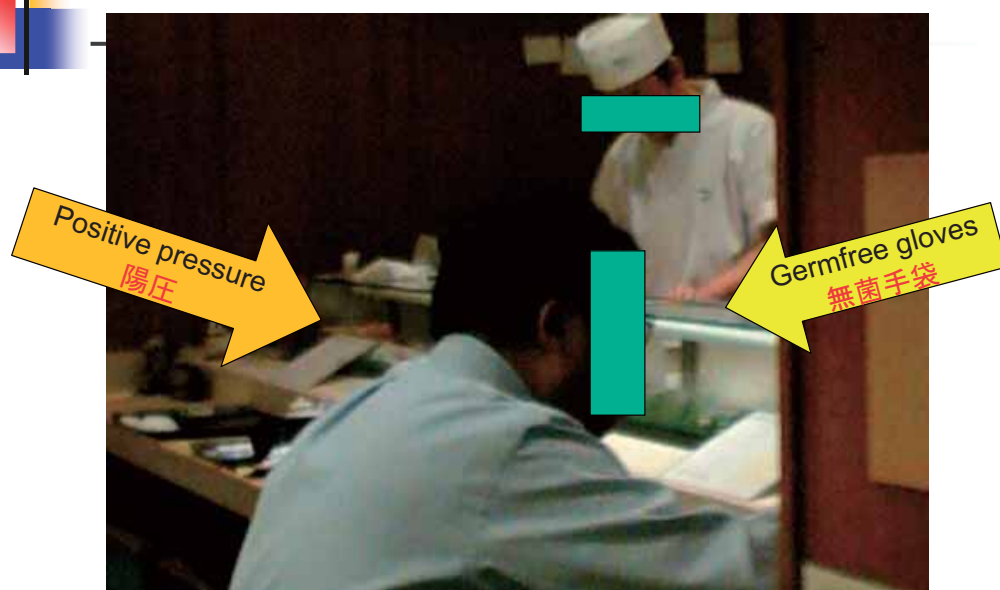
800 workers

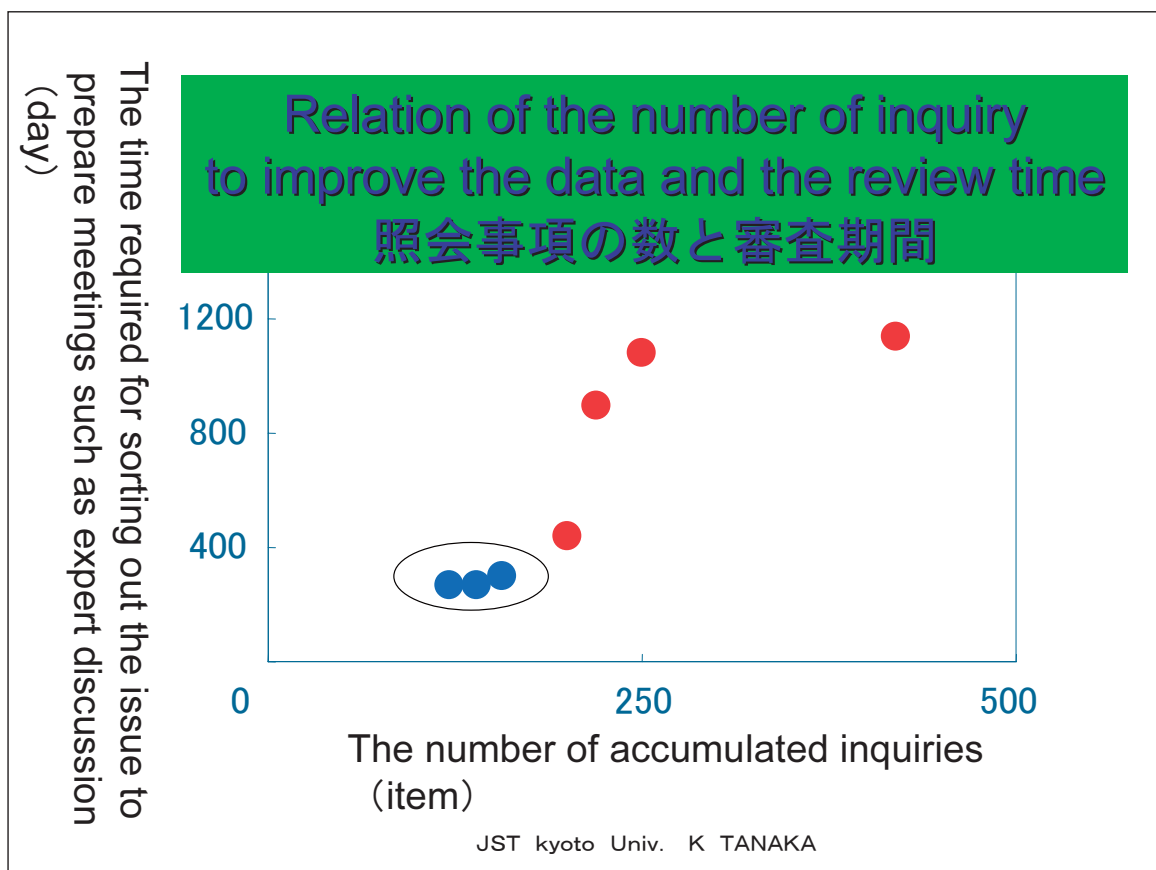
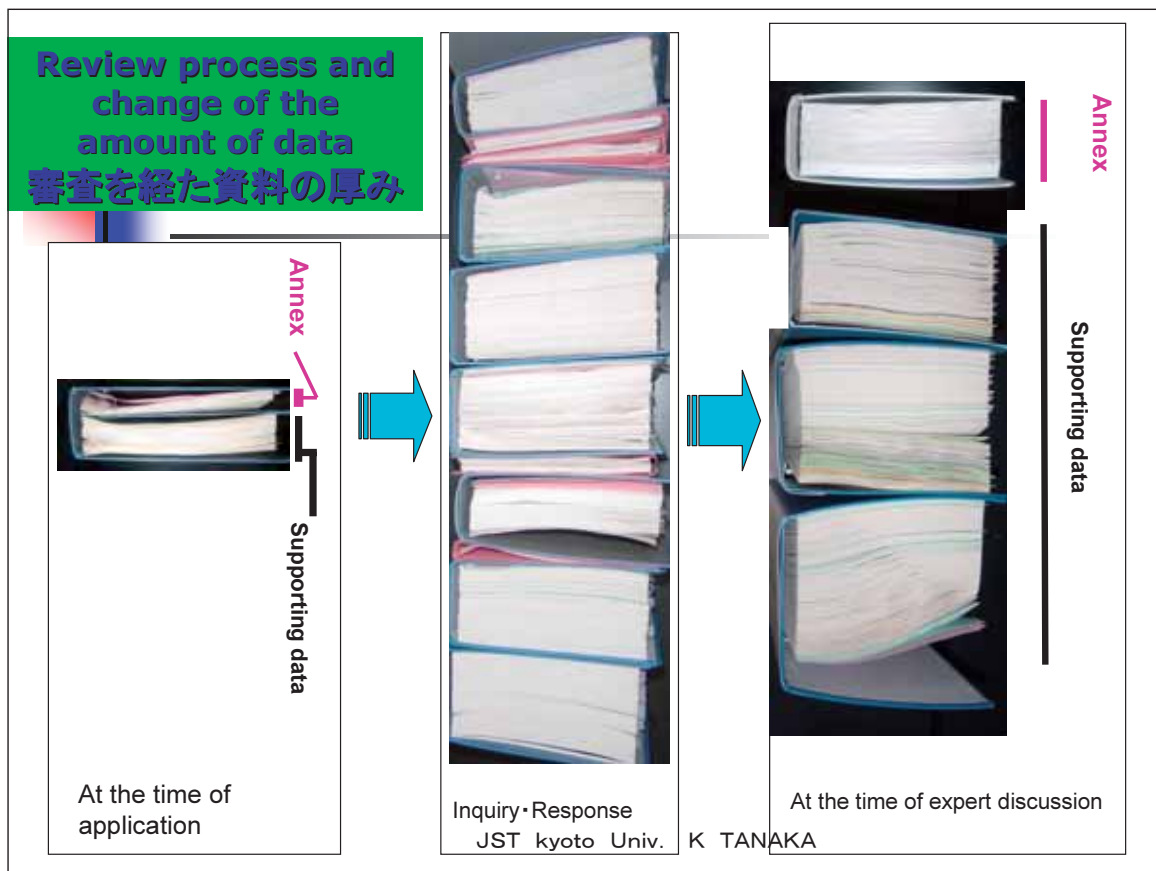
for the evaluation and research

## 2. 再生医療製品の実用化の選択肢



## Sushi Bar "Regenerative Medicines" 寿司屋「再生医療」





明治以来の細菌・細胞領域の技術の蓄積  
Even if the product is excellent...  
製品は優秀であってもーベンチャー支援・投資

	Translation Research conducted by a <b>university</b>	<b>Venture</b> company	<b>Major</b> company
<b>Knowledge of regulatory affairs</b> (薬事) such as GCP	It is difficult to specialize in regulatory affairs. (the use of pharmaceutical dept.?)	<b>Fragile</b>	They have an exclusive section.
<b>Capability of document preparation</b> (資料準備) (uniform format)	It is difficult to specialize in preparing the data. (the use of pharmaceutical dept.?)	<b>Small group</b>	They have an exclusive section.
Application of GCP	Clinical investigation ( <b>Non-GCP</b> ) Investigator-initiated trial with GCP	Clinical trial with GCP	Clinical trial with GCP

JST kyoto Univ. K TANAKA

明治以来の細菌・細胞領域の技術の蓄積  
Even if the product is excellent...  
製品は優秀であってもーベンチャー支援・投資

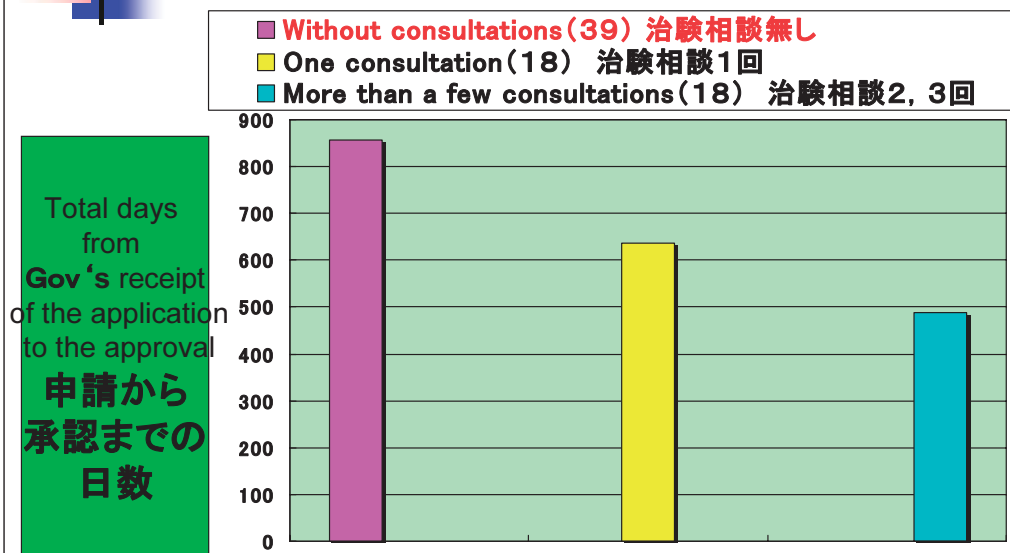
	Translation Research conducted by a <b>university</b>	<b>Venture</b> company	<b>Major</b> company
<b>Knowledge of regulatory affairs</b> (薬 事) such as GCP	It is difficult to specialize in regulatory affairs. (the use of pharmaceutical dept.?)	<b>Fragile</b>	They have an exclusive section.
<b>Capability of document preparation</b> (資料準 備) (uniform format)	It is difficult to specialize in preparing the data. (the use of pharmaceutical dept.?)	<b>Small</b>	They have an exclusive section.
Application of GCP	Clinical investigation ( <b>Non-GCP</b> ) Investigator-initiated trial with GCP	Clinical trial with GCP	Clinical trial with GCP

JST kyoto Univ. K TANAKA

## A clinical trial consultation is very helpful 治験相談はこんなに有益

Clinical trial consultations and review time (average days)

Drug applications which were submitted in April 1997 or later and approved by April 2003(except for priority drugs) .



JST kyoto Univ. K TANAKA

The Office of Biologics, PMDA needs manpower.

機構・生物系審査部増員

- 19 permanent members職員
- 1 non-regular member嘱託
- 3 review directors system from this July3審査役
- 3 consultations in a month 治験相談月3件

Increase the number of Members to 1.5times

30 reviewers in the first midterm plan. 来春30名を目標に



JST kyoto Univ. K TANAKA

The Office of Product Safety

We have to increase the number of review staff more in the **second** midterm plan  
第2期中期計画では更に増員  
(Aim to catch up with the FDA・**CBER**)  
めざせCBER  
**Personnel exchange 人事交流**

- University大学: Contributions for clinical trials with the experience in PMDA
- PMDA機構: Study of current knowledge

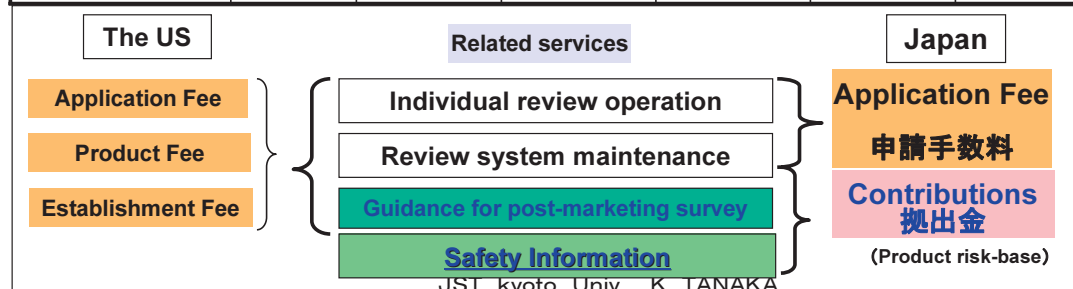
JST kyoto Univ. K TANAKA

Financial resources to increase staff.  
International comparison of new drug review fees etc.,新薬手数料の比較

\* Regarding Japan, the percentage is the total of the MHLW and Independent cooperations (PMDEC and OPSR/Kiko)

\* \* Total of Fee and Contribution

	Japan (FY2003)	Japan (FY2008 prospect)	US	UK (Pharmaceuticals)	France	EMEA
The number of staff	183	292 PMDA Review・Safety Section	2,600	436	950	24
Fees (yen)	3.4billion	7.3billion **73億円	32billion 320億円	6.6billion	6.7billion	10.2billion
Public expense / Total expense	<b>36% *</b>	21%*	<b>46%</b>	<b>0%</b>	<b>34%</b>	<b>36%</b>
Fees / Gross sales	<b>0.05%</b>	<b>0.1%</b>	<b>0.2%</b>	<b>0.5%</b>	<b>0.4%</b>	<b>0.12%</b>



JST kyoto Univ. K TANAKA

Financial resources to increase staff.  
International comparison of new drug  
review fees etc., 新薬承認

\* Regarding Japan, the percentage is the total of  
the MHLW and Independent cooperations (PMDEC  
(OPSR/Kiko)

Contribution

EMEA

NewsWeek ニュースウィーク誌

- Single-digit growth for **chemical** products
- Double-digit growth for **biological** products
- 化成品は一桁、生物製剤は2桁の成長

**User fees are low** compared to other countries.

諸外国に比べ安い申請手数料(米新薬1億円。未だ  
承認を有さない機器メーカーの申請手数料は**無料**)

Establishm

tions  
出金

(Product risk-base)



*Thank you for your attention.*  
ご静聴ありがとうございました

PMDA



JST kyoto Univ. K TANAKA

再生医療分野における  
自律的イノベーションの阻害要因と  
検討の方向

Inhibition of the self-sustaining innovation  
in the regenerative medical field

経済産業省 生物化学産業課長

徳 増 有 治

Yuji Tokumasu

Director of Biochemical Industry Division,  
Ministry of Economy, Trade and Industry

誰のための再生医療か？

For whom is regenerative medicine needed?

○急速に科学技術が進展する中、医師自らが、あらゆる分野の先進技術を理解し、利用することが可能か？

As scientific technology is rapidly evolving, can physicians themselves understand and use leading-edge technologies in all fields of medicine?

○新たな技術や製品は、誰のために必要なのか？

For whom are new technologies and products needed?

○細胞は「医療機器か医薬品か」などという禅問答に意味はなく、また、既存の制度・規制に新たな技術や製品をどう押し込めるのかではなく、医療現場で安全に活用していくための方策を考えるべきではないか？

The abstruse discussion of “whether cells are medical devices or drugs” is meaningless. We should consider not how to apply new technologies and products to the existing systems/regulations, but how to use them safely in medical practice.

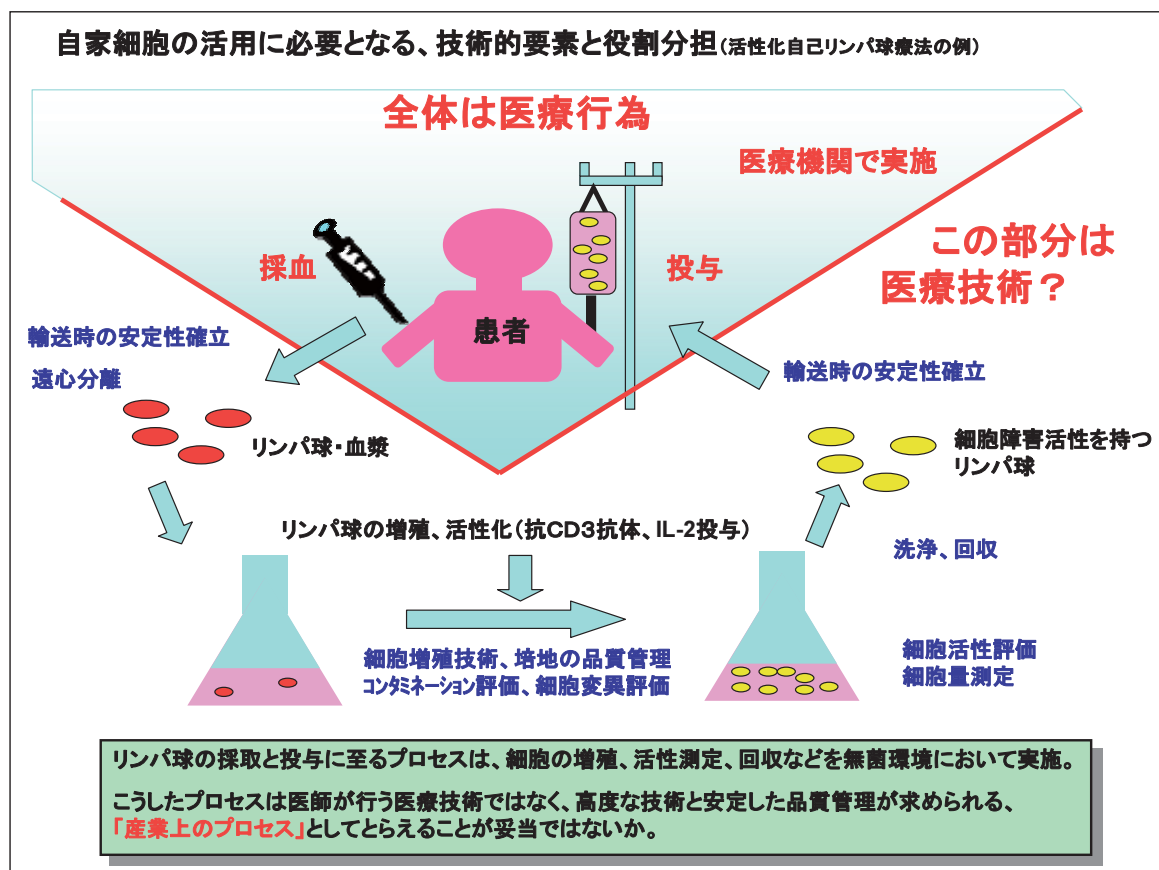
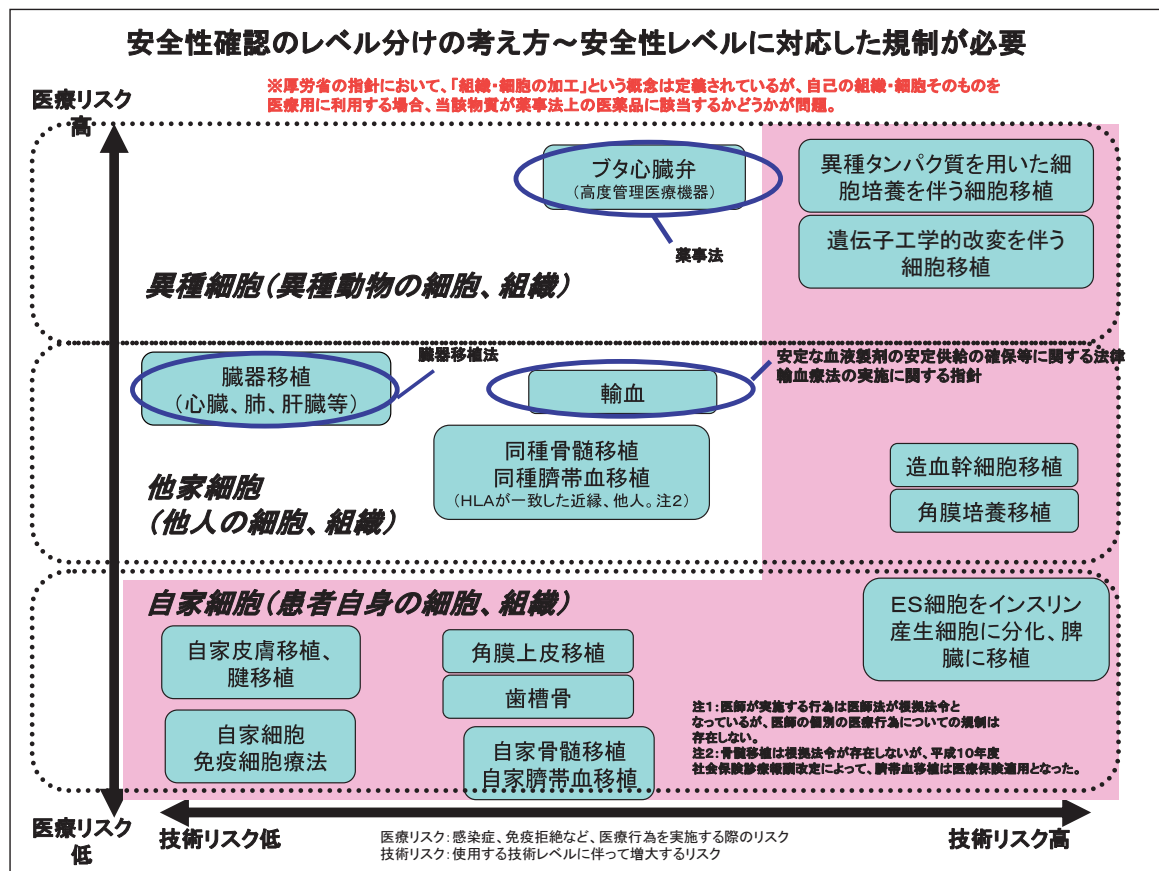
## 医療分野の自律的イノベーションの推進

Important viewpoint for promoting the self-sustaining innovation  
in the medical field.

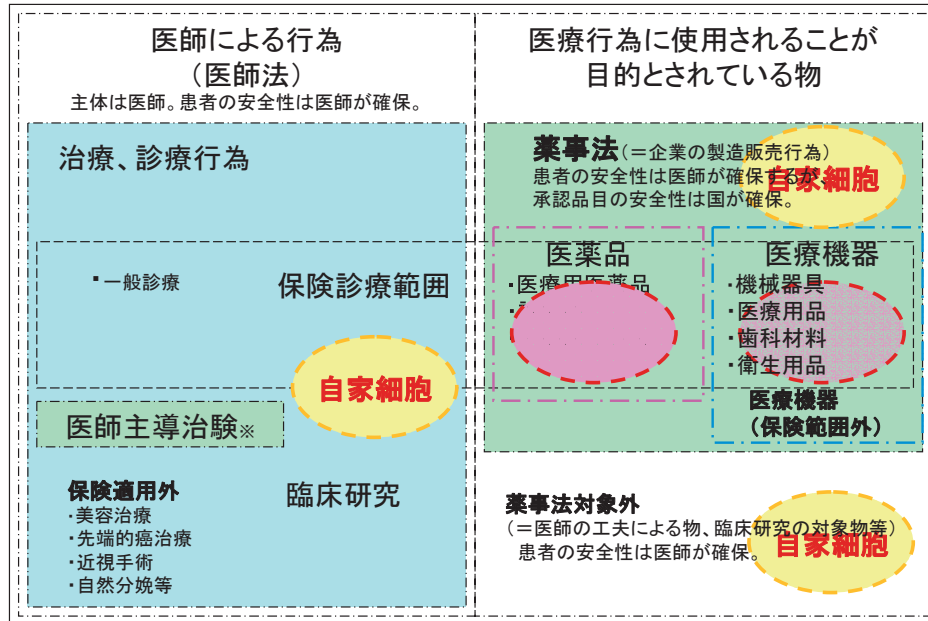
- 科学技術の急速な進展や社会情勢変化に対応した効用とリスクのバランス  
The balance between risks and benefits that responds to the rapid  
progress of scientific technology and changes in the social situation.
- 新たな技術の円滑な普及のための産業の健全な育成  
The sound fostering of the private industry for the smooth dissemination  
of new technologies and products.
- ベンチャー企業や、市場のない新規技術への  
経営実態や社会的(国民的)意義に対する配慮  
Consideration for the business status and the social (national) meanings  
of venture companies and new technologies without markets.

医師、国民、患者に対し、  
先進科学技術によってもたらされる  
医療の「**新たな選択肢**」を実現するためには、  
何を検討すべきか？

- (1) 技術のリスク、フェーズに合わせた考え方
- (2) 技術的内容、性格に合わせた考え方
- (3) 新たな技術に対応した制度的枠組みの考え方



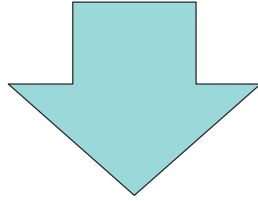
# 医療体系(法的観点から)における再生医療とは？ 自家細胞利用再生医療とは？



※薬事法(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)に基づき実施。

## Japanese Bio Venture in regenerative medicine

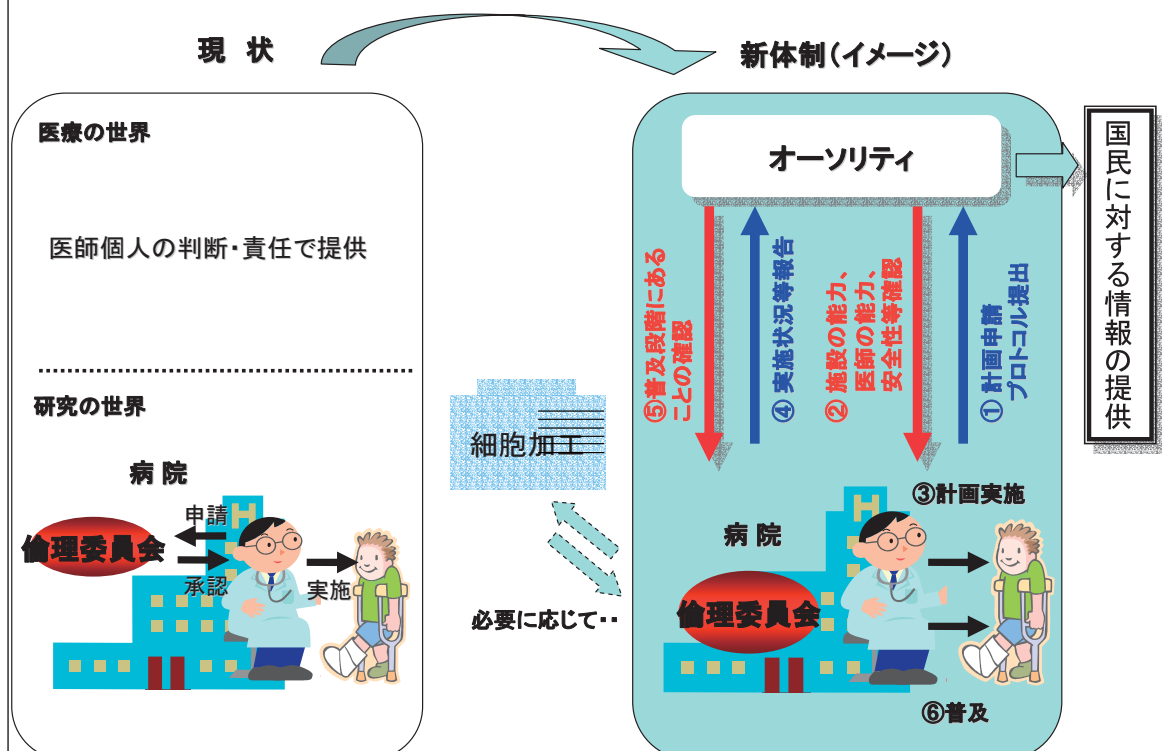
	Corporate name	the origin of technology	Summary
Cultured Skin	Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC)	Nagoya University Prof. Minoru Ueda	Isolating keratinocytes from a 1-cm <sup>2</sup> skin sample and culturing them as illustrated below, a sheet of cultured epidermis measuring around 1000 cm <sup>2</sup> can be produced in around two weeks.
	BCS, Inc.	Tokai University Prof. Sadaki Inoguchi	Achieved the first successful case in Japan of extensive burn treatment with autologous cultured skin (LifeSKIN). Aiming at the earliest government approval to manufacture the autologous composite cultured skin in Japan.
Immuno-Cell therapy	MEDINET Co., Ltd	The University of Tokyo Prof. emeritus.Koji Egawa	Immuno-Cell therapy.
	Cell-Medicine, Inc.	RIKEN Tadao Ohno	Immuno therapy of cancer.
	CellSeed Inc.	Tokyo Women's Medical University Prof. Mitsuo Okano	a new methodology to alleviate the corneal donor shortage problems.: a living regenerative cornea. a very small quantity (1-2 mm) of the patient's non-affected eye's cornea is collected, cultured and grown on a specially coated cell culture dish, UpCell®.
	ArBlast Co., Ltd	Kyoto Prefectural University Prof. Shigeru Kinoshita	ArBlast has developed a novel manufacturing technology to remove epithelial cells covering the amnion, without sacrificing the above mentioned innate characteristics of the amnion, resulting in purified collagen sheet material free from pathogenicity and
Myocardial regenerative medicines	Cardio Incorporated	Osaka University Yoshiki Sawa	Cultured cells and experimental animals genetically engineered to demonstrate cardiovascular disorders using the master gene.
Stem cells	Biomaster, Inc.	The University of Tokyo Surger faculty of medicine	Regenerative treatment using mesenchymal stem cells for cosmetic purposes."CAL soft tissue augmentation operation" This is a treatment that uses the patient's own soft tissue and cells. In the CAL soft tissue augmentation operation, fat is suctioned from th
ES Cell	ReproCELL Incorporated	Kyoto University Nakatsuji Norio	Succeeded in establishment of Monkey and Human ES cell line realized stable cell growth and preservation significantly improving successive cell culture and cryopreservation method.
Regeneration of blood vessel	AnGes MG, Inc.	Osaka University Prof. Ryuichi Morishita	Administration of the gene into the ischemic tissue of the legs or heart of patients is expected to result in secretion of HGF protein that will induce localized new blood vessel formation and increase the blood flow in the affected tissue.



新たな技術に対応した、**新たな制度的枠組み**を検討するとともに、  
国として(国民のために) **目指すべき方向**を明らかにし、  
そのための、**具体的対策を講じる**・・・べき時期に来ているのでは？

We should consider a new institutional framework to address  
new technologies,  
decide what direction we should take as a nation (or for the  
people), and take concrete measures for it.

### 再生医療の普及における安全性の確保について(例)



## 6. 再生医療に対する産業界の取り組み

再生医療の応用化に対する産業界の取り組みの現状と対応策について以下の3つの講演が行われた。

(1) Intercytex Co., (本社・英国) Director of Research, US

Jeff Teumer, PhD

(2) テルモ株式会社 研究開発センター

鮫島 正 次席研究員

(3) 株式会社ビーシーエス

稲見 雅晴 社長

説明資料は以下に添付の通りである。

## Product Development Challenges In Regenerative Medicine

Jeff Teumer, PhD  
Director of Research, US  
Intercytex

### Overview

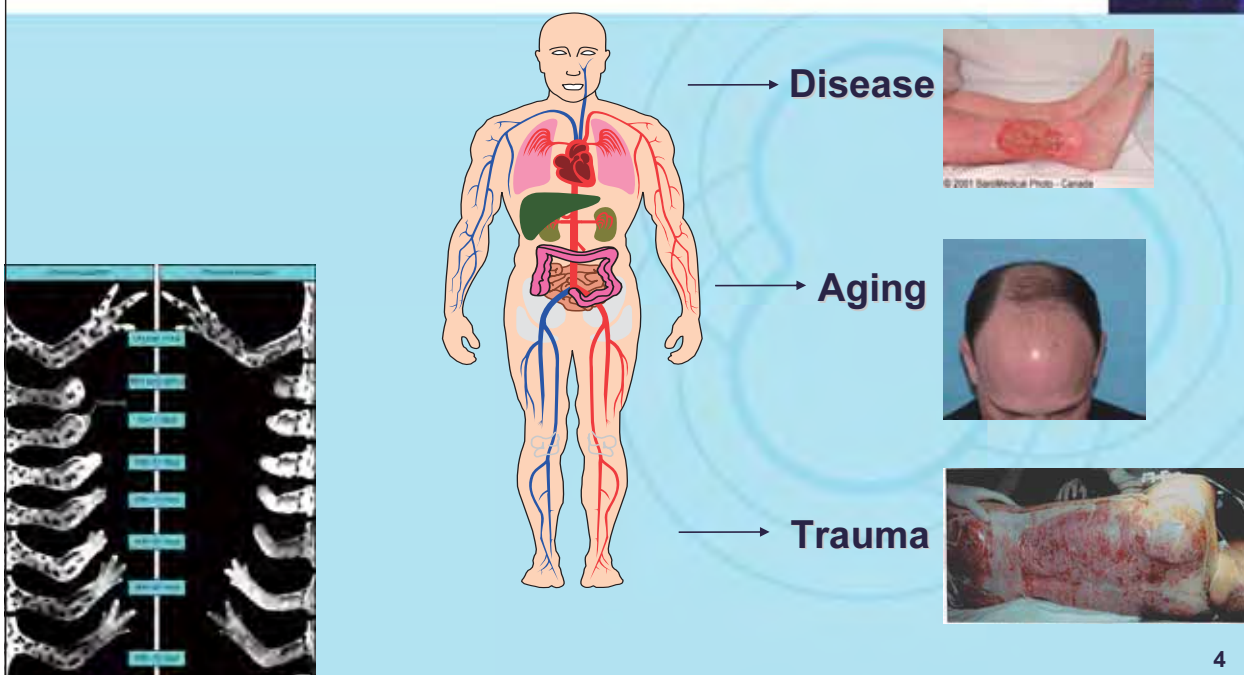


1. The Business Opportunity
2. The Regulatory Environment
3. Cell Therapies
4. ICX-TRC: A Cell Therapy for Hair Restoration

## The Business Opportunity

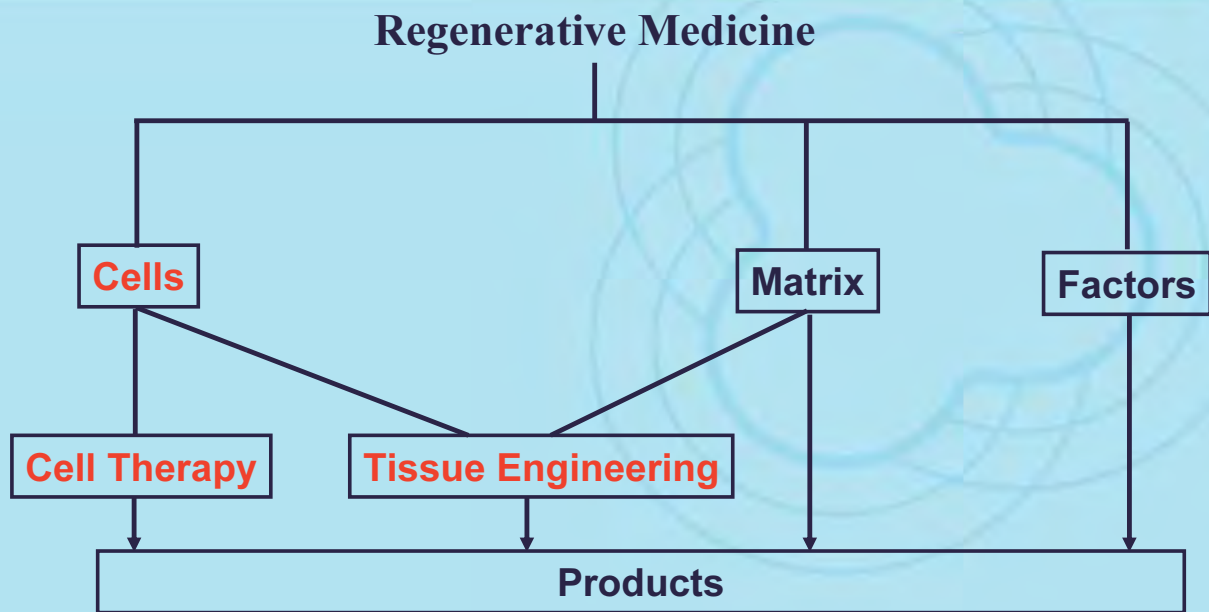
3

## The Need



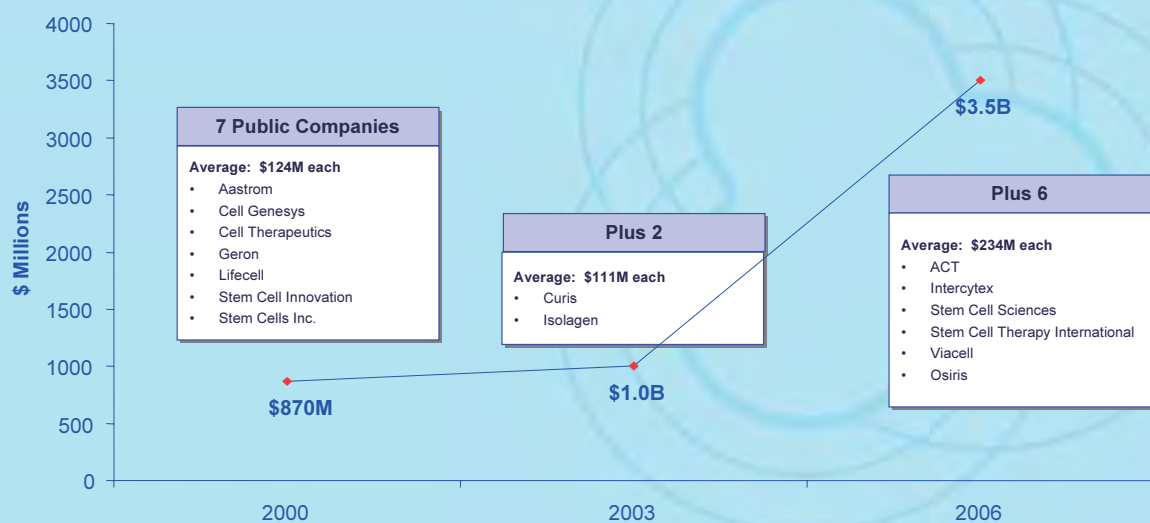
4

## Family of strategies



5

## Receptive Financial Markets



Source: Yahoo Finance; Company Websites; SEC

6

# Potential New Technology

Over 60 Regenerative Medicine Programs in the US

Intercytex



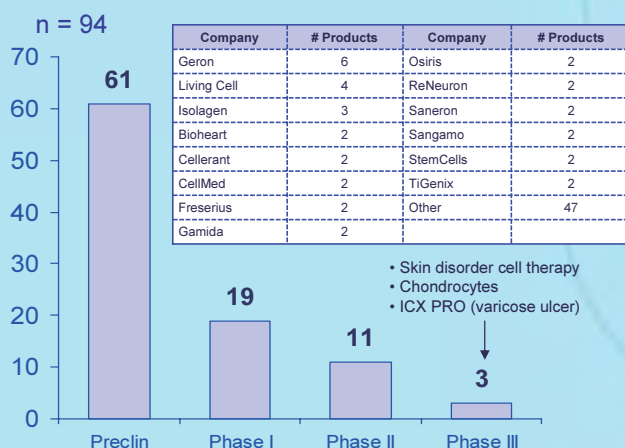
7

# New Products under Development

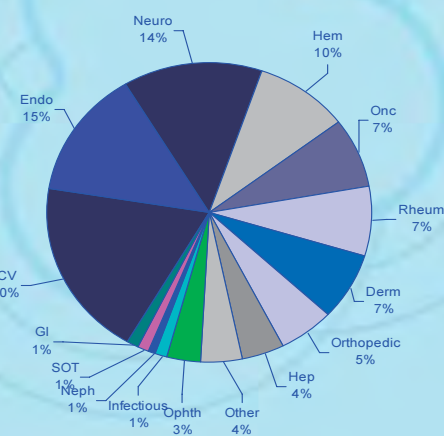
Intercytex

Over 90 Programs In Development; 30 Are In Clinical Trials  
Over 25 Products Launched

Products in Development By Stage



Products in Devel. by Therapeutic Area



Source: ADIS R&D Insight

8

## Product Sales Revenues Are Increasing



Company	Product	Market	2001 (\$US, M)	2005 (\$US, M)
Medtronic	INFUSE	BMP (US)	0.0	500.0*
LifeCell	AlloDerm, Cymetra, Repliform	Skin, Urology (US)	26.6	80.0*
Genzyme	Carticel	Cartilage (US)	18.4	52.0*
Tutogen	Tutoplast	Bone	12.8	30.0*
Organogenesis	Apligraf	Skin (US)	20.0*	40.0*
Interpore	AGF, Pro Osteon, Bone Plast	Orthobiologics	20.1	21.0*
Integra	Cell Therapy Product Line	Skin, Orthopedics (US)	8.7	86.0
Smith & Nephew	TransCyte & Dermagraft	Skin (US)	6.7	20.8
BioTissue	BioSeed-S, BioSeed-C, BioSeed Oral Bone	Skin, Cartilage, Bone	1.3	2.0*
Co.don	Chondrotransplant	Cartilage	1.6	0.4*
Stryker	OP-1	BMP (US)	0.5*	23.0*
Orquest (DePuy)	Healos	Bone (US)	1.1*	2.0*
ReGen	Collagen Meniscus Implant	Cartilage (US Trials)	0.5	0.6
Genzyme	Autologous Chondrocyte Implantation	Cartilage	0.6*	1.2*
Isolagen	Autologous Fibroblasts	Skin	0.0	8.8
Others	Various	Various	10.0	40.0*
<b>Total</b>			<b>~\$130M</b>	<b>~\$900M</b>

Source: PJB Publications 2003; Equity Research; Company websites; SEC; N/A=Information not publicly available or product not on market; \*=Estimated

9

## The Regulatory Environment



10

## Major Business Decisions are Profoundly Influenced by Regulations



Detlef Niese  
Novartis  
Nov 2005

11

## Decision to Discontinue Dermagraft



- “Dermagraft is working as a product very well; it’s the regulatory and reimbursement climate for this particular dermal fibroblast technology where we have decided that we had to exit....on a global basis the regulatory framework for tissue engineering products are not sufficiently well defined, and we have not been able to get approval for Dermagraft or Transcyte in either Europe or Japan.”

Sir Christopher O'Donnell: CEO – Smith and Nephew

27th October 2005

12

## Cellular wound care products



Regulations to cover how we obtain the tissue, culture the cells, make the product and test it. (US/UK)

Drug Regs (US/UK)	Device Regs (US/UK)	Biologics Regs (U.S. Only)	ATMP Regs (Europe Only)	Unregulated (UK, and other EU states )
ICX-PRO (UK)	Apligraf Dermagraft	ICX-PRO (US)	ICX-PRO (EU)	MySkin Cellspray

13

## New EU Regulations for Cell Therapies



### Overview

**Need for regulation:**

- ✓ Protect public health
- ✓ Regulatory clarity and certainty
- ✓ Encourage innovative in patients' interests

**Tissue engineering characteristics :**

- ✓ Small spin off companies and specialist hospitals
- ✓ Small scale production
- ✓ Iterative development - gradual emergence of efficacy; procedure or product?
- ✓ Gradation of risk

© Crain copyright 2005

Slide 1  
Date

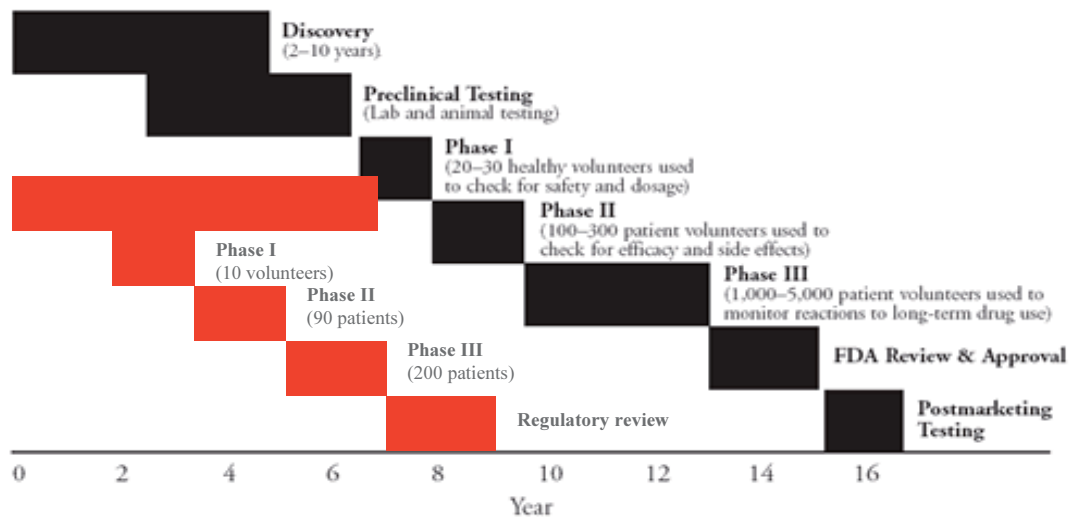
Richard Woodfield  
9th Nov 2005

14

# Development Process



## Biotech Drug Discovery Process



Source: Ernst & Young LLP, *Biotechnology Industry Report: Convergence*, 2000

15

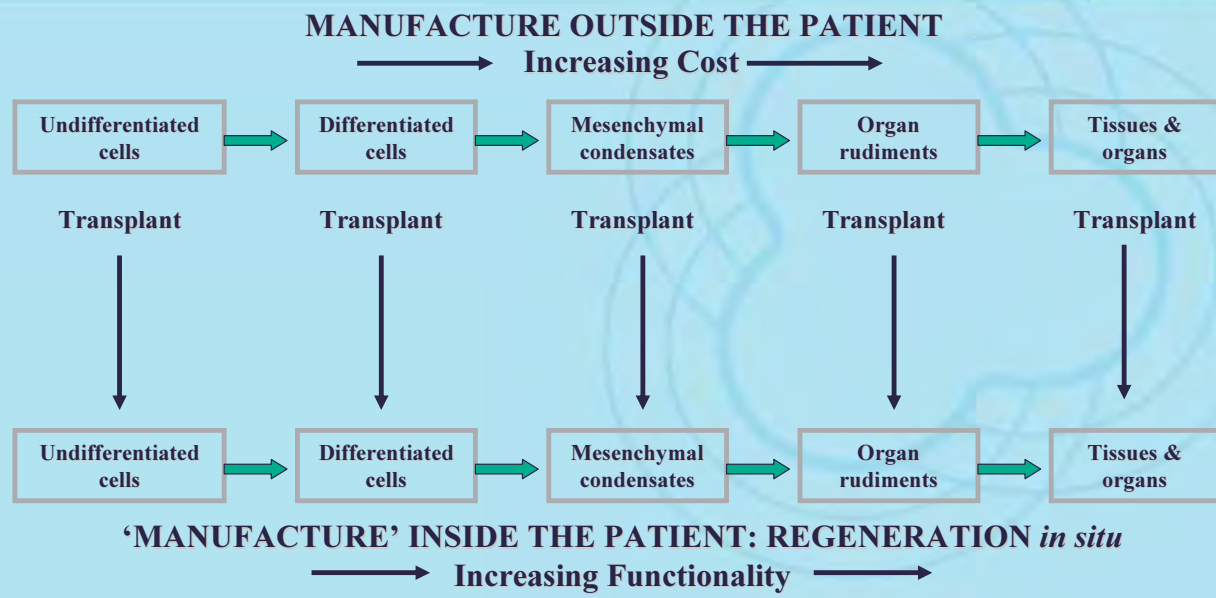
## Cell Therapies



16



## Cell Therapies



17

## Manufacturing a Cell Therapy Product



Procurement → Isolation → Expansion → Formulation → Implantation

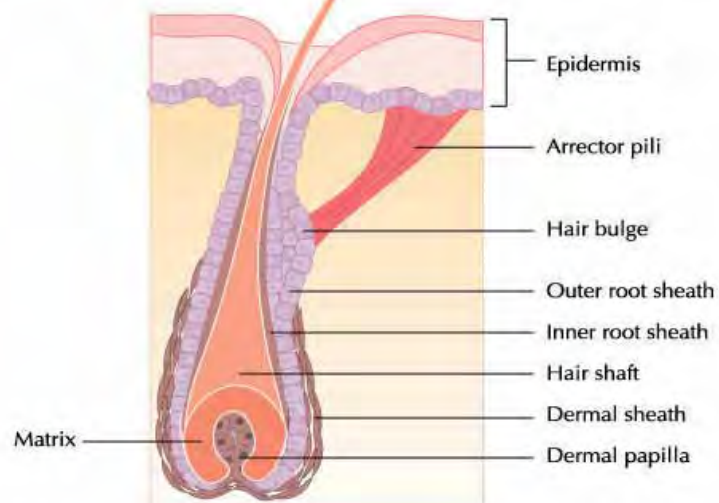
18

# ICX-TRC: A Cell Therapy for Hair Restoration

19

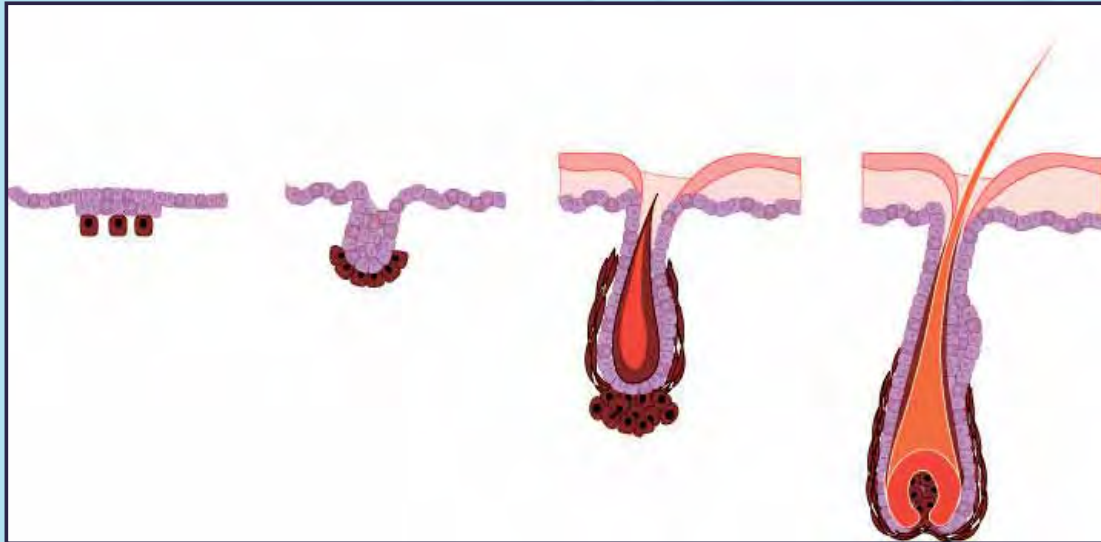
## Hair Biology

### Structure of a Hair Follicle



20

## Hair Formation in the Embryo

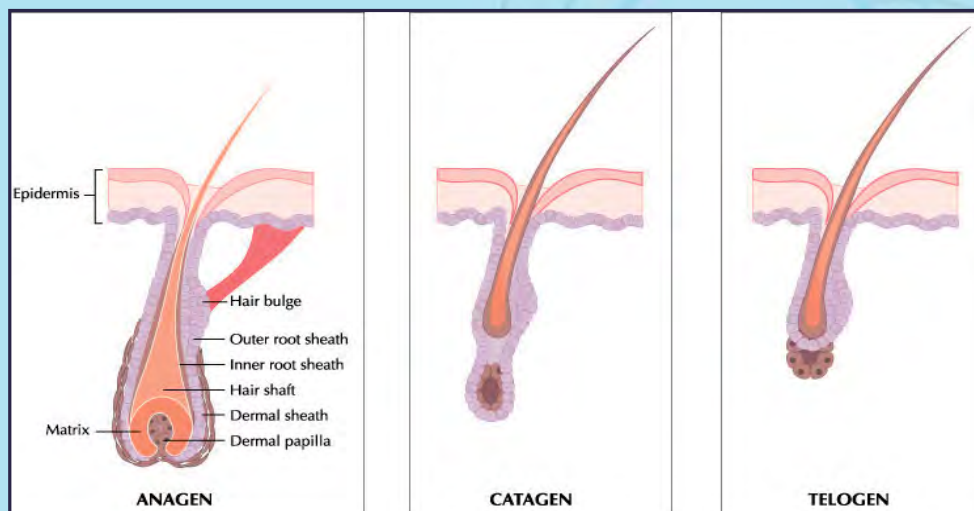


21

## Hair Biology



### The Adult Hair Cycle

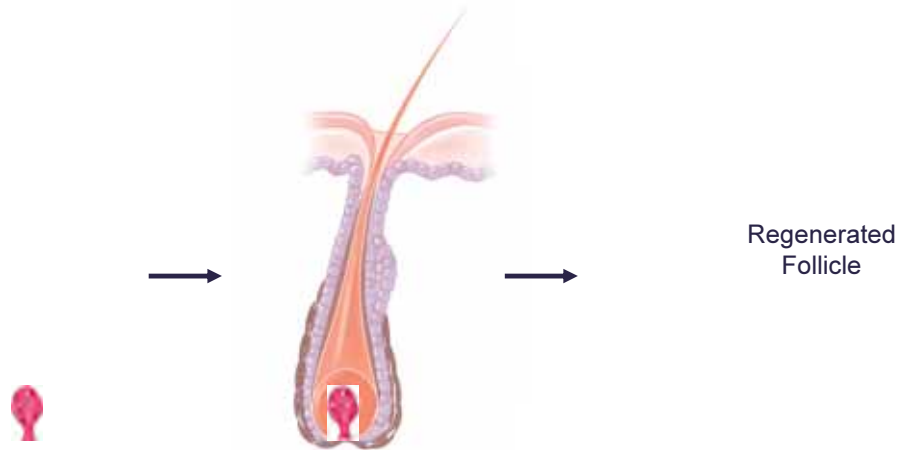


22

## Scientific Basis for ICX-TRC



### Hair Inductive Power of the Dermal Papilla: Transplanted DP Induces Follicle Regeneration



Cohen, 1964; Oliver, 1967

23

## Scientific Basis for ICX-TRC



### 40 Years of Supporting Research

- 1964 Cohen shows hair induction from transplanted dermal papilla (DP).
- 1967 Oliver demonstrates whisker induction using dermal papilla.
- 1984 Dermal Papilla cells first cultured (human and rat) *but without significant expansion before loss of hair induction.*
- 1984 Jahoda et al show induction of hair growth by cultured dermal papilla cells.
- 1992 Jahoda and Reynolds demonstrate cultured dermal papilla cell induction of hair in non hairy skin (rat foot pad). (shows interfollicular epidermis can form hair)
- 1992 Horne and Jahoda show dermal sheath induction of hair growth (shows functional equivalence of DP and dermal sheath cells).
- 1996 Yoshizato et al. culture method to expand DP cells and maintain hair inductive activity.

24

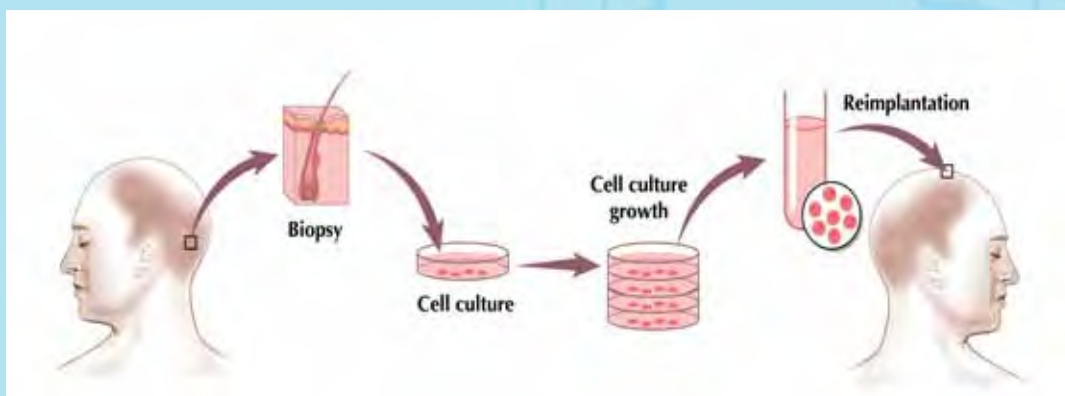
# Scientific Basis for ICX-TRC

- Reynolds et al. 1999
- Human proof of principle



## ICX-TRC: A Cell Therapy for Hair Restoration

Autologous cells from a small number of follicles are expanded in culture and then implanted to induce the growth of many new follicles.



Procurement ➡ Isolation ➡ Expansion ➡ Formulation ➡ Implantation

## ICX-TRC: Practical Challenges



- Manufacture under cGMP
  - Cell expansion
    - Maintain functionality
  - Formulation
    - Optimize for hair induction
    - Product stability
- Implantation

27

## Hair Inductive Potency of Cultured Cells



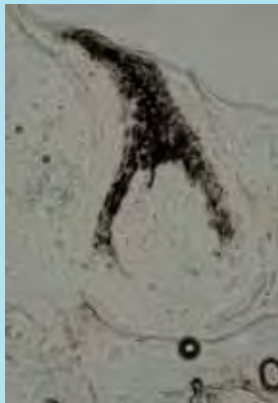
**Hair Induction of Human DP Cells in a Mouse Model**

28

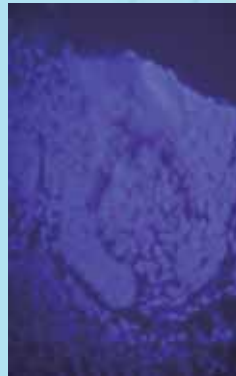
## Hair Inductive Potency of Culture Cells



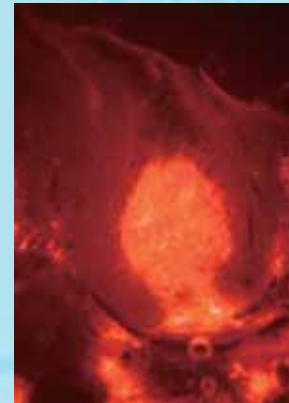
### Cultured DPC Form DP Structures in Nascent Follicles



Bright Field



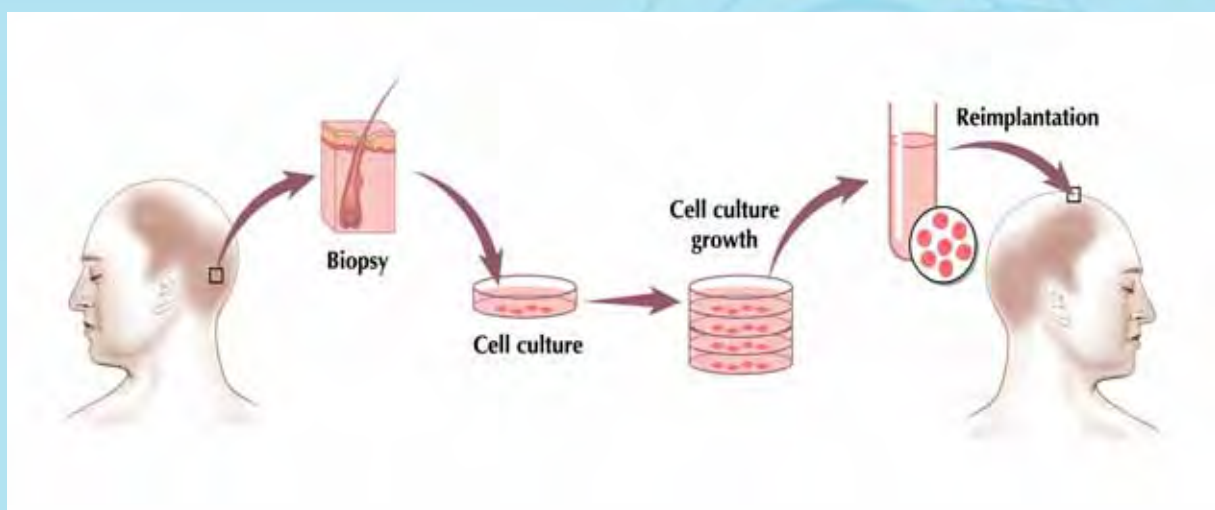
Hoechst



Dil

29

## ICX-TRC



Procurement ➡ Isolation ➡ Expansion ➡ Formulation ➡ Implantation

30

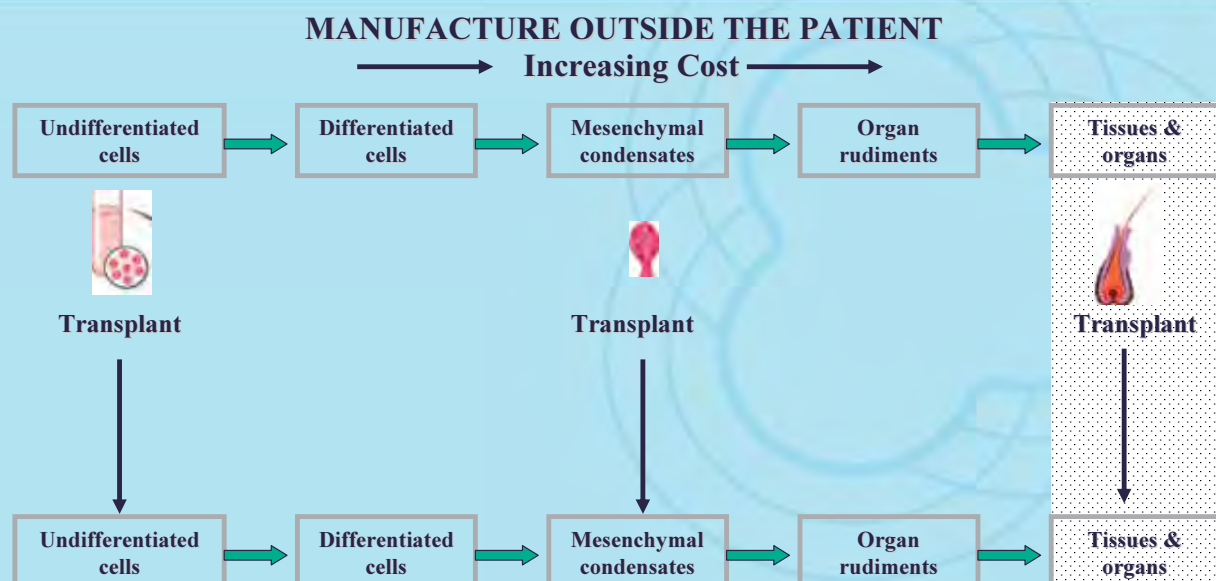
## Practical Challenges: Implantations



1. Placement of cells: close proximity of DP cells with keratinocytes/epidermis
2. Cell dose: achieve critical mass and proper hair thickness.
3. Repetition: many 100's to 1000's of doses.

31

## ICX-TRC Implant Options



32

## ICX-TRC: Development



- Iterative Development
- Gradual Emergence of Efficacy

33



## Conclusions



- Regenerative Medicine as an industry is growing and is starting to live up to its hype.
- Thoughtful regulation can provide a climate that will ensure product safety while helping to usher innovative products to market.
- Regulatory consistency across international borders will continue to be a challenge.

35

## Summary



- In order to reach its potential, regenerative medicine must be shown to be commercially successful.
- ICX-TRC has the potential to be a huge commercial success as a permanent solution to hair loss in people suffering from pattern baldness.
- Its success will encourage further growth in the industry by demonstrating the principal of regeneration in situ and through the demonstration that a cell therapy can be a blockbuster commercial success.

36

# Autologous Skeletal Myoblast Transplantation For Cardiac Repair

JST-CRDS workshop

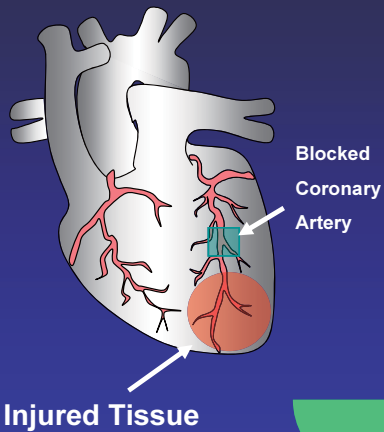
November 1, 2006

TERUMO Corporation



## Regenerative medicine for Ischemic Heart Disease

Ischemic Myocardium



*Inductive strategy:*

Cell therapy for Angiogenesis

*Restorative strategy:*

Cell therapy for Cardiomyoplasity



# Myoblast Transplantation for IHD

Diacrin Inc. (Mytogen Inc. at present, Boston, USA)

Phase 1 Clinical Trial had started in 2000



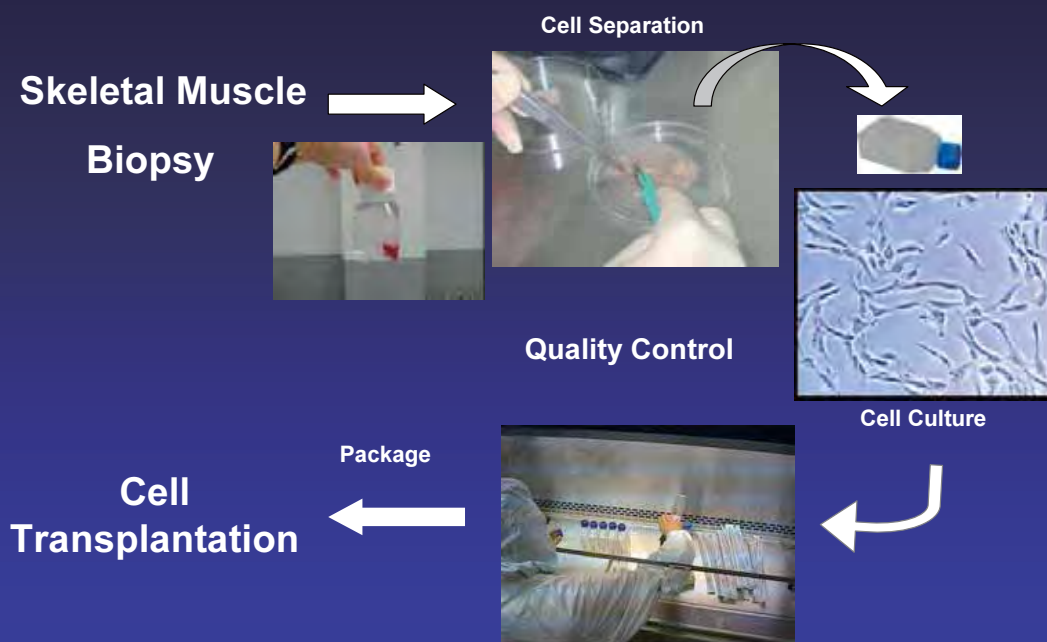
In 2002 Terumo alliance with Diacrin

Technology transfer for

- Establishment Cell processing with GMP
- Pre Clinical Test
- Design of clinical study in Japan



## Myoblast processing with GMP



## Present situation of Terumo

### 1<sup>st</sup> step

Review by MHLW for application for verification of

drugs and medical devices using cells and tissues

Notification No.906, 1314 of the Evaluation and Licensing Division

(医薬発906号 細胞・組織を利用した医療用具または医薬品の品質及び安全性の確保について)

(医薬発1314号 ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針)



### 2<sup>nd</sup> step

Clinical trial consultation by the PMDA ← **TERUMO**

Review of Clinical Study Protocols as a drug or a device



## Problems in Terumo's case example

### Submitted table of contents

- Origin or background of discovery, conditions of use in foreign countries
- Manufacturing
- Quality Control and Quality Assurance
- Stability
- Pre Clinical Study
- Discussion of risk and benefit based on quality, safety, stability and efficacy.
- Facility and Equipment
- Clinical protocol and informed consent

### Problem examples on QA/QC

#### Purity

There are non-Myoblast cells in the muscle.

What is an acceptable purity?

#### Function

Myoblast is a progenitor cell of muscle fiber.

How to evaluate the potency?

#### Tumorigenicity

How to contradict tumorigenic ability?



## Opinion from Terumo's experience

- There are two notifications (No. 906, 1314 ) concerning with Human cells and tissues products in Japan.
- These notifications were based on some working studies with MHLW grant system 7-9 years ago. There were a few cellular products at that time.
- Update and New Guideline is required.

*Alternative researches and test procedures are developing in this field.*

*A step-wise approach to regulation requirements is acceptable or not?*

**Advisory Committee and continual on-time meeting  
for Cellular/Tissue products are necessary**



再生医療産業化推進に向けて  
Towards Industrialization Promotion of the  
Regenerative Medicine  
規制・ガイドラインへの要望  
Demand for Regulation and Guideline

JST-CRDS Regenerative Medicine Strategy Workshop

November 1, 2006

**BCS, Inc.**  
Masaharu Inami

## The Current Situations

- **There is no industrialized regenerative medicine material (or cell tissue medical devices) based on the manufacturing approval**  
製造承認を受け、産業化された再生医療材料(細胞組織医療機器)はない
- **The number of the applicant is changing within one digit range and there is no more company follows after 2004**  
申請者も1桁台で推移し、2004年以降追従する企業がない

# Why are the Applicant is Little?

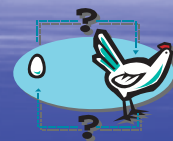
## In the cell tissue medical devices, the hurdle of the manufacturing approval is high

(especially, for confirmation application)

細胞組織医療機器は、製造承認(特に確認申請)のハードルが高い

- No clear inspection guideline there to be shown  
明確な審査ガイドラインが示されていない
  - The load of the document preparation is large  
資料作成の負担が大きい
- No way to conjecture the endpoint (time required for the inspection)  
エンドポイント(審査に要する時間)が推測できない
  - Due to the frustration to draw up an accurate budget, the explanation to VC is difficult then results in financial difficulties  
正確な予算が組めないのでVC等への説明が難しく資金手当てが非常に困難
- There is no guarantee that medical insurance will cover some patient's payment  
保険収載される保証がない
  - Whether the corresponding value will be obtained equivalent to the amount of the investment is not guaranteed  
投資額に見合う対価が得られるかの保証がない

## Which is ahead, the chicken or the egg?



### What the inspection side says

審査側の言い分

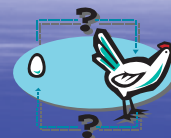
- The applicant (Venture Business) does not well understand the regulation law and the government system  
申請者(VB)は薬事法、制度をよく理解していない
- The document writing is childish in the description and format  
資料作成が稚拙である(記述方法、書式etc.)
- Because the concrete guideline is not ready yet, the adequate instruction is difficult to show  
具体的なガイドラインの整備が遅れているため、的確な指導が難しい場合もある

# Which is ahead, the chicken or the egg?

## What the applicant side says

申請者側の言い分

- **Not yet a clear inspection criterion for references**  
明確な審査基準が整備されていない
- **Not yet a document format guidance for references**  
資料作成についてのガイダンスが示されていない
- **Neither enough instruction nor advice is available**  
十分な指導、助言を受けられない



**Since there is neither a clear inspection criterion nor a guideline available, the applicant can not prepare an expected document**

審査側に明確な審査基準、ガイドラインがなければ申請者は望まれる資料作成はできない

**The venture business is a supporter for the challenging product development over the world**

どこの国でも挑戦的な製品開発はベンチャービジネスが担い手となっている

**It is necessary to assume the similar situations, and to change the mind of the inspection officers**

我国も同様と想定し、審査側のマインドを変える必要がある

# Demand for Regulation and Guideline

**The guideline of each human tissue should be clear one by one. It should be necessary to show earlier the inspection criterion and guideline, as the common contents in the human tissue inspection**

各ヒト組織のガイドラインは今後順次作成する事とし、ヒト組織審査の共通事項は審査基準・ガイドラインとして早急に審査側から提示すべきである

- **Expected consideration**  
望まれる検討事項
  - **Set up a new category in which cell tissue medical device is included**  
細胞組織医療機器を包含するカテゴリーの新設
  - **Distinguish the autograft and allograft**  
自家と同種の区分
  - **Evaluate the safety and risk for the material and manufacturing**  
材料、製造法に対する安全性・リスク評価法
  - **Evaluate the safety and risk for the ectopic graft as well as other products**  
(autograft cultured skin and cultured cartilage, etc.)  
異所移植とその他製品(自家培養皮膚、培養軟骨等)の安全性・リスク評価法
  - **Risk & benefit**  
「リスク&ベネフィット」

## Demand for Regulation and Guideline -1

- **Set up a new category in which cell tissue medical device is included**

細胞組織医療機器を包含するカテゴリーの新設

- **Due to its different nature, function, features from the usual medicine and medical equipment, a new category is necessary**

従来の医薬品、医療機器とは異なる性質、性能、特徴を持っているため、新しいカテゴリー化が必要である

- **It can be considered that inspection criterion will become clear if there is new category**

カテゴリー化することにより、審査方針も明確になるとされる

- **Distinguish the autograft and allograft**

自家と同種の区分

- **Autograft and allograft are obviously different in applying purpose, manufacturing, and handling, so it is necessary to distinguish between them**

自家と同種は、使用目的、製造法、取り扱いについて明らかに異なるものであり、区別する必要がある

## Demand for Regulation and Guideline -

- **To evaluate the safety and risk for material and manufacturing**

材料、製造法に対する安全性・リスク評価

- **The analysis method, Quality Control Standard Code, the stability evaluation method, and the safety evaluation method, etc. are established for medicine, while not yet for cell tissue medical equipment**

医薬品は、分析方法、品質管理基準、安定性評価法、安全性評価法等が定められているが、細胞組織医療機器については未制定

- **Evaluate the safety and risk for the ectopic graft as well as other products (autologous cultured skin and cultured cartilage, etc.)**

異所移植とその他製品（自家培養皮膚、培養軟骨等）のリスク評価

- **It is considered that a basic risk difference between the ectopic graft and the materials only returning to the human body by simply culturing, though the ectopic graft is considered as an autograft materials expected to be the transformation**

自家とはいえ、異所移植（形質転換を期待する材料等）と細胞・組織を単純培養し生体に戻すだけの材料とは基本的なリスク差が存在すると考えられる

## Demand for Regulation and Guideline -3



### ● "Risk & benefit"

「リスク&ベネフィット」

- "Risk & benefit" should be only based on to patient's standpoint

「リスク&ベネフィット」は患者の立場に立脚したものでなければならない

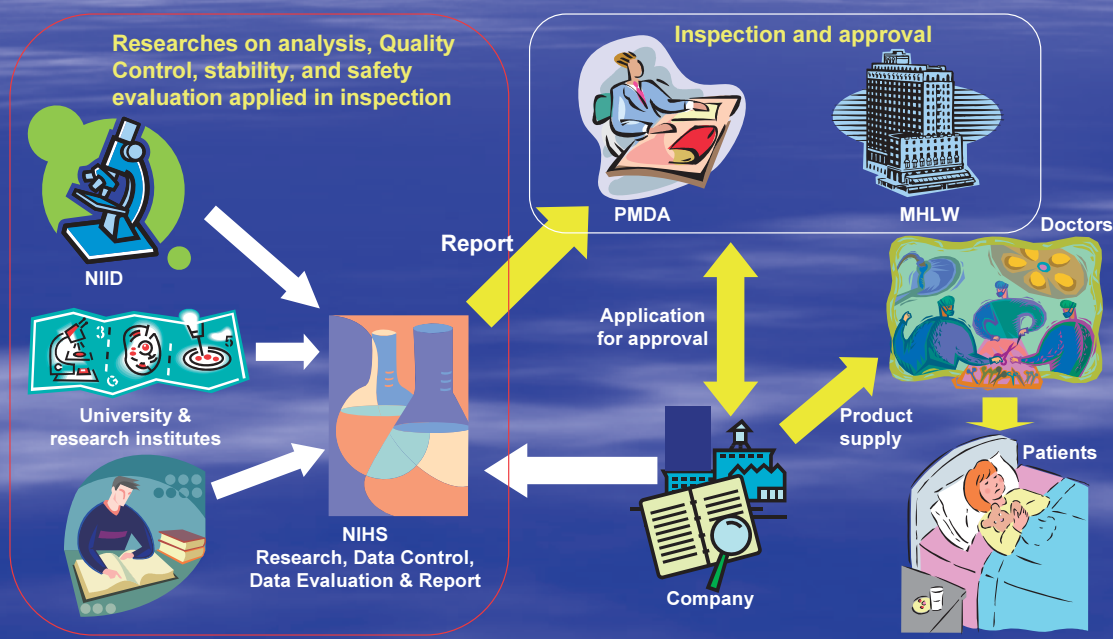
- It should be a common theme between the manufacturer and the inspection officer the to quickly provide the cell tissue medical equipment which safety and quality are guaranteed, and efficacy can be expected

安全性、品質を保証され、優れた効果が期待できる細胞組織医療機器を素早く提供する事はメーカーと審査側の共通課題である

## For an efficient regulation and guideline operation

Create an environment in which research to reach a rational judgment reflecting academic level at that time and the research results can be industrialized

その時点の学問水準を反映した合理的判断を行うための研究及びその成果を活用できる環境を創る





## 7. 再生医療のマスコミの捉え方

再生医療に対するマスコミの捉え方について講演が行われた。

(1) 株式会社朝日新聞社 東京本社 科学医療部

小西 宏 記者

説明資料は以下に添付の通りである。

失われたり、衰えたりした体の一部を蘇らせることができれば、患者自身の細胞をもとに、生きた組織を作ったり、育てたりすることができれば、たとえば、脳の神経細胞が失われる病気の治療で、その失われた神経細胞の代わりに神経細胞になる細胞を移植したり、体外で神経細胞を育てて移植したりする。心臓の筋肉が衰えてきたら心筋細胞を、糖尿病の患者にはインスリンを分泌する膵島細胞を作って移植する。臓器移植でしか助からない患者、これといった治療法のない様々な難病の患者……多くの患者さんに計り知れない恩恵をもたらすことになるだろう。そんな素晴らしい医療の実現をめざし、世界中で研究が進んでいる。

この再生医療の研究は、扱う細胞の性質から大きく2つに分けられる。胚性幹細胞を使うものと、体性幹細胞を使うものだ。前者の胚性幹細胞をめぐる研究に関しては、「いのち」をどうとらえるか、人クローン胚作りを認めるかどうか、などといった、その社会に存在するさまざまな規範、文化、宗教なども巻き込んで、「落としどころ」のみにない論議が続いている。一方で、後者に関しては、研究段階とはいえ、実際の患者さんで治療効果を確かめるスタディが実施されている。日本でも、心臓のバイパス手術時に、事前に患者から採取した骨髄の幹細胞を心筋に注入して血管を新たに新生させようとしたり、心筋の細胞に育てたりしようとしたりされてきた。補助人工心臓をつけていた重い心臓病の患者が、こうした治療で、補助人工心臓を外すまでに回復した、と発表した大学病院もある。このような「成果」を受けて、骨髄の幹細胞を取り出して注入するという細胞移植治療が徐々に広がろうとしている。

「骨髄の幹細胞が、脳の神経細胞や筋肉、肺、腸などの臓器の細胞に変わった」「皮膚の幹細胞が筋肉や脂肪細胞になった」……90年代後半から2000年代初めにかけて、こんな発表が相次いだ。いったん分化をし始めてしまえば、もう後戻りはできないと考えられていた体細胞の中に、まだ、多能性を秘めた幹細胞が存在することや、骨髄には造血幹細胞だけでなく、似ているとはいえ、間葉系幹細胞という、別の幹細胞もあることがわかり、この幹細胞が脳の神経細胞など、神経システムを担う細胞に変わるといったことも報告された。「再生医療の実現は近い」。こんな期待がマスコミにあふれた。いや、きちんとレビューをしているはずの専門誌にさえ、そんなムードがあった。

しかし、なぜ、そうしたことが起きるのか、そのメカニズムをきちんと証明したものはなかった。それどころか、当時は「分化転換」と考えられていたことが、実は、「細胞融合」ではないか、と指摘されたり、程度の差、といっても大きな差だが、生体がもともと備えている再生能力を引き出す何らかの因子が出されるのではないかと考えられたりした。確かに、従来の考えを覆す、大きな「成果」であることには間違いないが、言葉は悪いかもしれないが、こうやったら、こんなものができた、という「やったらできた」的な研究という印象はぬぐえない。

そういう段階にある研究をもとに、人に応用する、というのはいかがなものでしょうか。注入した組織や臓器の環境に応じて、心筋なら心筋の細胞に、肝臓なら肝臓の細胞に変わるのだろう、そもそも、その患者の細胞を使っているのだから、免疫反応は起きず、そう大きな副作用はおきないだろう—そういった理由で臨床研究されてきたとしか思えない。これでは、結果の科学的な分析も難しいのではないかと。症状が改善したとしても、それがプラセボ効果、だと言っては言い

過ぎか。しかし、そうではない、と言い切れるエビデンスがあるだろうか。

その後、基礎分野のある研究者に聞いたところでは、骨髄の間葉系幹細胞が心筋細胞に変化する割合は、コンマ数パーセントだという。これでは治療に使っても、効果を生むとは言い難い。閉塞性動脈硬化症などを対象に、血管の新生を期待して実施された臨床研究では、効果があった、と報告されているが、その後の別の研究で、当初考えられていたのとは異なるメカニズムが働いていることがわかってきた。その別の研究の方法だと、患者に肉体的に過大な負担をかけずにすみ、しかも、金額的にも安くつく、という。この研究でも効果が出たと報告されている。

何も、幹細胞のもつ性質をはじめ、すべてのメカニズムが解明されるまで臨床に使ってはいけない、と言っているわけではない。そう考える人もいるかも知れないが、そこまで求めると、研究は立ちゆかなくなるだろう。ただ、ある程度、説明がつくことが欠かせないだろう。失意にある患者に期待を抱かせる説明ではない。そんなバイアスのかかった手続きでインフォームドコンセントが得られた、と思うのは大きな間違いだ。冷静に判断できる人たちに、その理由付けで、その研究デザインなら合理的だ、という判断をしてもらえる説明が必要だ。

なぜ、幹細胞は多能性を持つのか、分化した細胞が脱分化するのか、障害を受けた際に生体内に存在する幹細胞が分化し始めるきっかけは何か、ある一定のところでそれがどうして止まるのか。生体内のシステムのコントロールを外れた細胞に「がん細胞」があるが、分化し始めた幹細胞と、「がん細胞」はどこが異なるのか。幹細胞から「育てた」細胞を移植しても、がん化につながりはしないか。実に多くの疑問が浮かんでくる。やはり、その細胞の性質がわからないと、効果があって、しかも安全な治療を実現させるのは難しいのではないか。

幹細胞の多能性を示す研究は、いずれも実験室でのこと。生体内では、それぞれの細胞はある種のコントロールを受けている。細胞を生体内から取り出して実験するということは、その細胞を生体内とは異なる環境におくことになり、そうしたコントロールの枠から外れる。実験で、いろいろな臓器の細胞ができたとしても、本当に期待した通りの機能を示してくれるのだろうか。再生医療の臨床研究には、考慮しなければいけないことが実にたくさんある。

臨床研究をする際に、それをチェックするのは各施設内に設けられた倫理委員会の役目だ。再生医療の臨床研究も例外ではない。しかし今、生命倫理の専門家の間で問題視されているのが、その倫理委員会のメンバーの力量だ。果たして本当に倫理的なチェックができているのだろうか、疑問があるというのだ。何の問題もない倫理委員会もあるだろうが。

ところで、倫理的に問題のない臨床研究とは、一体、どのようなものか。法律違反を犯していないことは言うまでもありません。まず何より、科学的でなければならない。倫理は科学の障害、と思われている節もあるが、実際のところ、エンドポイントの妥当性をはじめ、計画の細部にいたるまで科学的に適切でなければ、倫理的かどうかの判断はできない。そのうえで、その計画が、被験者に的確に説明され、被験者が理解しているかどうかが問題になる。そうしたことをクリアしてこそ、社会的に容認される臨床研究だと言える。

そして、臨床研究を中間段階で評価・分析し、その時点での知見と照らして問題が生じていないか、チェックが欠かせないし、結果に関しても、評価・分析できるシステムが是非とも必要だ。

成功例は真似をすればいいが、成功しなかった例も、どこに問題があって成功しなかったのか、そこを改善すれば成功する可能性があるのか等を検証しないと、本当に役立つものは生まれてこない。失敗にこそ学ぶべき点が多いのは、他の科学技術と異ならない。そうしなければ、臨床研究に協力した人に不利益が及ばないようにする仕組みや、不利益が及んだ場合にどのように補償するか、といった、いわゆる「被験者保護」に関する明文規定がないなかで、臨床研究に協力してくれた患者に報えないのではないだろうか。

こうした点を考えると、臨床研究、とくに再生医療の臨床研究に欠かせないのは、患者の人権に配慮できる外部評価ではないだろうか。患者の登録、データの収集、分析などは、臨床研究の主催者が責任をもたなければいけないが、その評価まで主催者が担って、果たして科学的に妥当な結論を導き出せるかどうか。途中で、このまま研究を続けても意味がないとか、患者の不利益になるとか判断し、中止を勧告できるような評価委員会が必要なのは自明のことだろう。そういう仕組みを整えてはじめて社会の理解につながるのだと思う。

もう一つ、気がかりなことがある。大学の医学教育の中で、臨床研究について教えているところがないことだ。ある治療法に効果があるかどうかを判断するには、実際の患者を対象に試してみ、その結果を評価する一方で、既存の治療法より勝っているかどうか、プラセボと比較してどうか、といったことを調べてはじめてわかることだ。そのためには、それぞれの段階で何人の患者の協力が必要なのか、その数が現実的かどうか。医学教育のなかで多くの治療法を学ぶが、それらは、こうした手順をふんで確立してきている。それなのに、その治療法を確立する手段について教えずにいて、果たして、臨床試験のデザインを描けるような人材が育つかどうか、はなはだ疑問だ。

先日、ある難病の治療に取り組みはじめた大学教授にインタビューした際、携わる数人の大学院生がプロトコールを作ったり、他施設に協力を求めに行ったり、非常に苦労して取り組んでいた、と話していた。理由は、そういったことは教えられていないから。この教授は、この大学院生たちにとって、貴重な経験になったのは間違いなく、今後の研究や治療に非常に役立つだろう、と感想を述べていた。大学の教授がそういう実感を抱くほどなのに、なぜ、医学教育のなかで教えられていないのだろうか。ある研究者は、教えることができる先生がいないからじゃないか、と冗談ともつかないことを言っていました。

冒頭に述べたように、再生医療は夢をもって語られることが多い。夢をもつのは大切なことだし、研究のモチベーションにもなる。しかし、その研究サイドの期待と、患者さんの期待には相当の開きがあることを認識しておかなければいけない。実際の研究レベルと、将来可能になるかも知れない治療法が、近接して語られているように思う。あすにも実現する、といったように、何か、間をすっとばしているような気がしてならない。それを実現するためには、どのような仕組みが必要なのか、総合的に検討されたことはないと思う。もう一つのツールである胚性幹細胞に関しては、樹立機関に限られているだけでなく、その材料になる受精卵を提供する施設も厳しい条件が付けられるといった規則が作られている。しかし、体性幹細胞をめぐるものはないに等しい。研究の自由、医師の裁量の範囲、といったこともあってか事実上、野放し状態といえよう。

ある治療法が患者のメリットになるのか、なるとしたらどれくらいの大きさか等、検証しなければならない事項は多い。いま進行中の研究や、終えた研究を集めて、総合的に分析・評価し、そのうえに立って今後、どのように研究を進めていくか検討する時期にきている。そのためのルールを早急に作る必要がある。

いまは体性幹細胞だが、いずれ胚性幹細胞に関しても、臨床研究の段階に進んでいくだろう。「万能性」に大きな期待がかかるゆえに、「万能性」のメカニズムとそのコントロールが重要になる。体性幹細胞以上に、慎重に評価していかなければいけないだろう。そういったことへの備えにもなるのではないだろうか。

## 8. 再生医療の課題討議

再生医療における2つの課題テーマについて以下の発表が行われた。

### 8-1. テーマ1

「再生医療の産業化の実現のためのアカデミアにおける臨床研究の人材育成と拠点整備」

(1) 内閣府 内閣府政策統轄官（科学技術政策担当） 山本 光昭 参事官

(2) 政策研究大学院大学 佐伯 浩治 教授

(3) 東京大学大学院薬学系研究科ファーマコビジネス・イノベーション教室

木村 廣道 客員教授

(4) 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 絵野沢 伸 実験外科室長

説明資料は以下に添付の通りである。

## The Promotion Strategy for Life Sciences based on the 3<sup>rd</sup> Science & Technology Basic Plan

- Preferentially allocate resources on selected subjects.
- Comprehensively promote clinical research including regenerative medicine with a Strategic Prioritized S&T, Clinical Research and Translational Research.

Main points:

- 1) Develop and strengthen the infrastructure to support the researches.
- 2) Develop and secure human resources for the researches.
- 3) Improve infrastructure for promoting the researches and for the examination of applications for approval, especially by improving the infrastructure of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
- 4) Promote people engagement in and commitment on the researches.

Nov. 1, 2006

Mitsuaki Yamamoto, M.D., Ph.D.

## CSTP Activities for Promoting Clinical Research and Translational Research

- Coordinate related projects/programs for clinical research/ translational research in ministries and promote them as a harmonized one.

Main projects/programs are:

- Coordination, Support and Training Program for Translational Research (MEXT)
- Project for Developing Clinical Study Infrastructure (MHLW)
- Development of Technology for Promotion of Translational Research (METI)

- Presented the importance of the regenerative medicine in a recent Council's Meeting hosted by the Prime Minister (Oct. 27) .

Nov. 1, 2006

Mitsuaki Yamamoto, M.D., Ph.D.

## Promotion of Translational Researches

- Target unmet medical needs
- Individualized medicine

Some features of Advanced Medical Sciences

Market?

- Government sponsored researches
- Support from Charity and Patients Group (advocacy, volunteers, funding etc.)

- ◆ Contacts by the researchers, doctors
- ◆ Assistance by the TR Support Center

## Strengthening the function of PMDA

Needs

- Quality control on clinical researches (not under pharmaceutical affairs law )
- Continuous follow/monitoring of CR from the beginning



- Mandatory review by the PMDA on all the Clinical Researches (feasibility??)
- or
- Strengthening the consultation function of PMDA (or closely related organization)

## Industrialization of Cellular Therapy

November 1, 2006

Hiromichi Kimura

The University of Tokyo

1

## Stakeholders in Japan Market

Patients and Public: suspicious

- Risk averse in accepting new technology
- Huge perceptual gap between “safety” and “comfort”

Industry: major players do not participate

- Pharma companies: different business model
- Bio-ventures: low credibility

Government: do not have enough incentive to promote

- Insufficient capability, experience, budget and network
- Healthcare expense control is of their top priority

Medical Communities: cannot take initiative

- Unmet medical needs, e.g. cornea-autograft
- Not enough incentive to participate in clinical trials

Academia: not interested in business

- Reasonable quality of cell biologists, but....
- Starving for research fund



Different agenda: Are they in the same boat?

2

# Return on Investment is Unpredictable

## ■ Return

- Pricing is out of control: Outcome research is not applied.
- Limited market size: high-end niche market
- Competitive original technology? To cover global market?
- Will payment be fully insured?

## ■ Investment

- Expensive R&D for challenge of science and technology
- Timing to launch is uncertain due to moving regulations
- Personalized market with high COGS, cost of MSG



Can it really make money?  
Do you really invest ?

3

# Human Resource Development for Management Leaders

How to “make it happen” under difficult business environment?

--- Right person should be on the driver’s seat.---

- Mind set: Challenge for Innovation, entrepreneurship
- Skill set : Science and technology, business, medical ethics



Job Rotation and Cross Internship among  
FDA/EMEA/PMDA/Medical Center/Industry/Academia  
could be of help.

4

## SURVEY OF PUBLIC OPINIONAIRE ABOUT REGENERATIVE MEDICINE

Shin Enosawa, National Research Institute for Child health and Development, Tokyo, Japan

### OUTLINE OF SURVEY

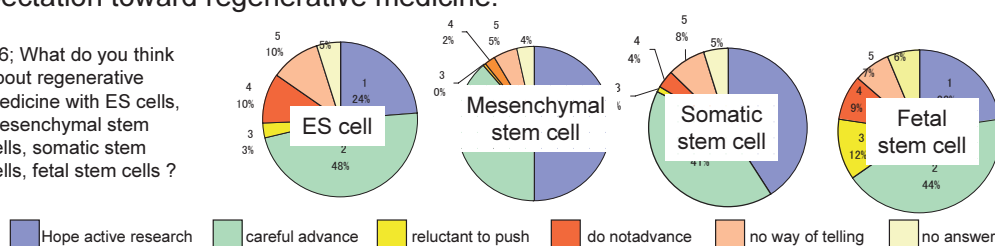
- 1.CONCEPT; To know the public thoughts about regenerative medicine
- 2.AIM; In the process of development of new medical technology, the stage of experimental challenge involved with patients is unavoidable. To prevent troubles derived from misconception, mutual understanding between patients and doctors is necessary. To establish good and meaningful communication, we have to know the thoughts, impression, and the level of medical and ethical base of the public.
- 3.DATE PERFORMED; Jan, 2006 (FYR; Korean ES cell scandal disclosed on Oct, '05)
- 4.STUDY POPULATION; Public member of (NPO) HAB Research Institute. Most people are interested in progress in medical research.
- 5.PERCENT OF RESPONDERS; 49.8% (217 out of 450)
- 6.CONTENTS; 10 questions (choice and comments) about regenerative medicine classified by types of stem cells, I.e., ES cells, mesenchymal stem cells, adult somatic stem cells, fetal stem cells. Answer anonymous
- 7.Sponsored by Japan Science and Technology Agency (JST)

1

## BRIEF SUMMARY OF THE SURVEY

Although the assent to use of ES cells and fetal stem cells was low, there is a large expectation toward regenerative medicine.

Q6; What do you think about regenerative medicine with ES cells, mesenchymal stem cells, somatic stem cells, fetal stem cells ?



On the other hand, individual thoughts were diverse. Doctors should know and be tolerant of different views.

ex. I will accept any fate and will not try advanced medical care (male, 50's). I can not imagine who donates fertilized eggs (female, 40's, under fertility treatment). To keep Japanese scientific technology at the world top level, we should promote the research of regenerative medicine (male, 60's)

### PROPOSAL

1. To promote sound development of regenerative medicine, persons who support mutual understandings between patients and doctors is necessary.
2. Based on general framework of protecting human subjects including the system suggested above, clinical research is performed under clinical doctor's professional discretion and responsibility (the development of living-related liver transplantation in Japan may be relevant).

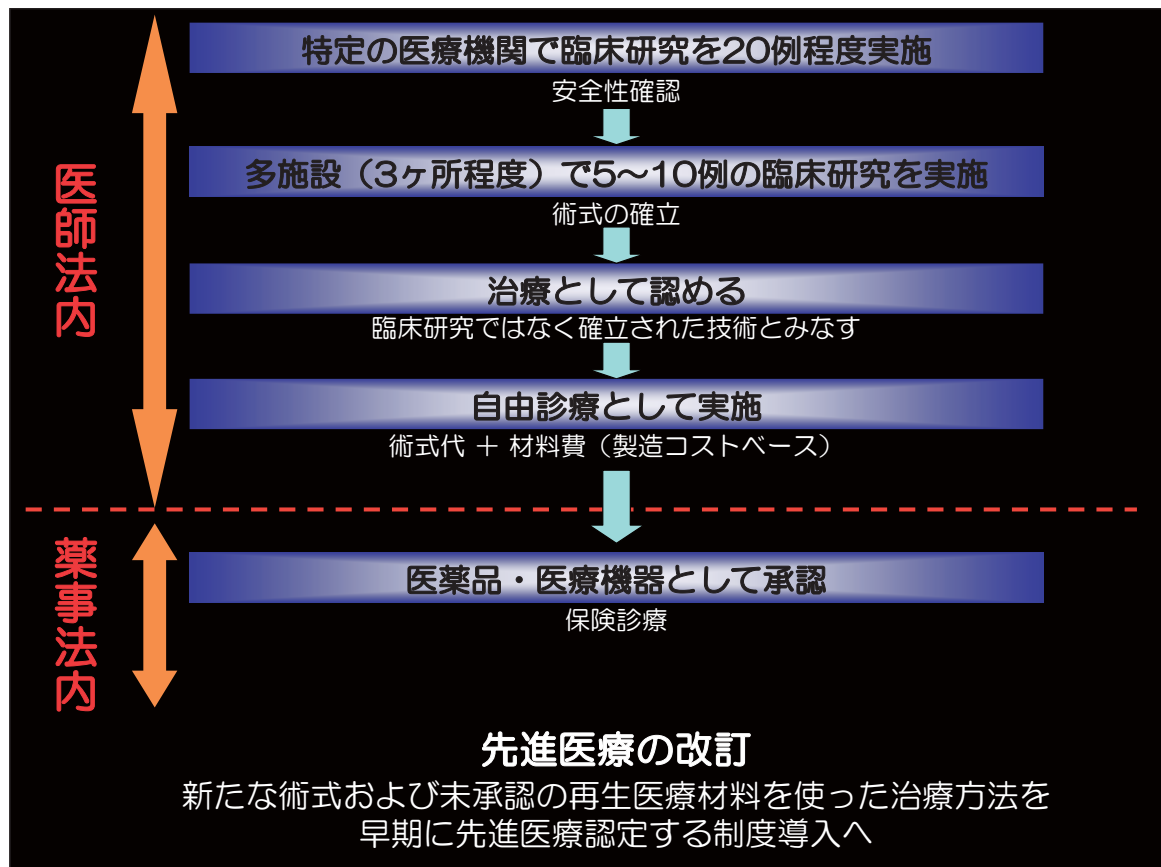
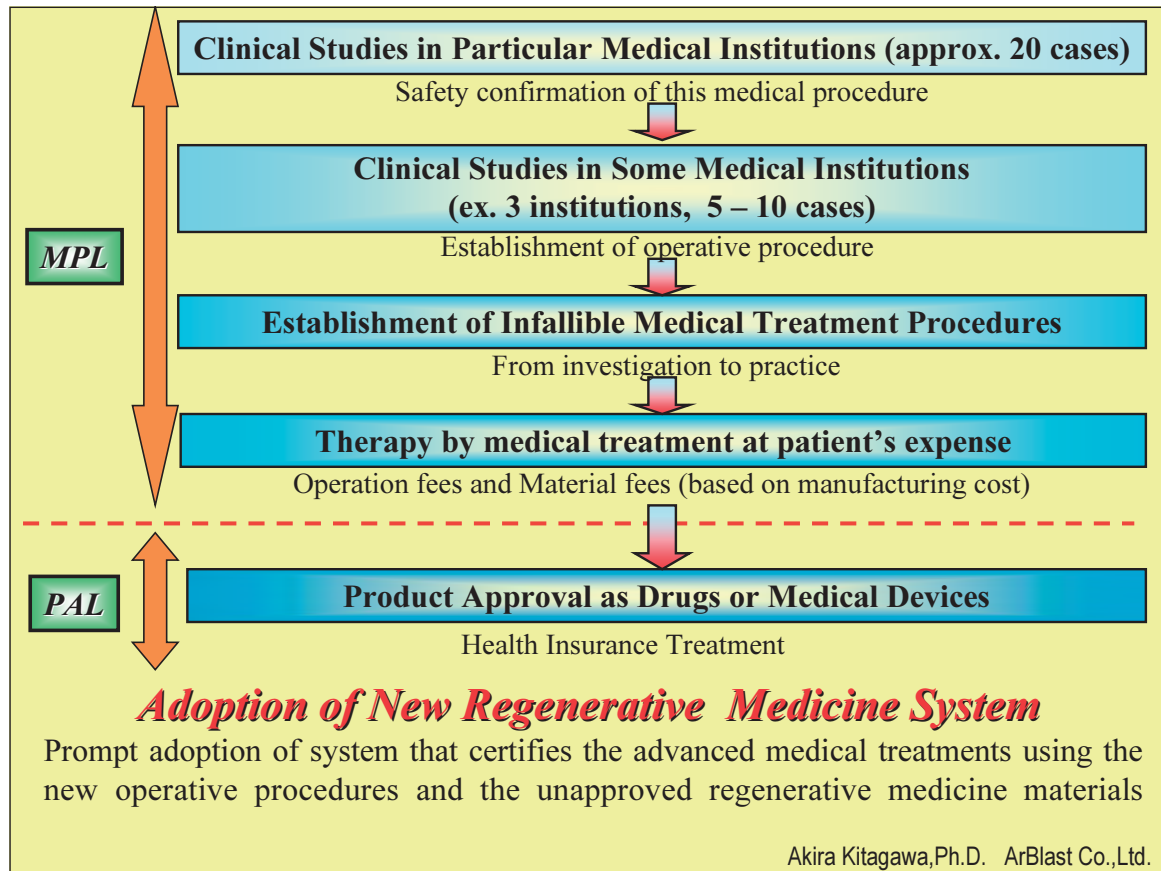
2

## 8-2. テーマ2

「再生医療の産業化の実現のための社会・経済的側面と、国民の受容」

- |                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| (1) アルブラスト株式会社              | 北川 全 社長            |
| (2) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | 大須賀 俊裕 専務取締役       |
| (3) ステムセルサイエンス株式会社          | 中島 憲三 社長           |
| (4) 株式会社セルシード               | 長谷川 幸雄 社長          |
| (5) 日経BP社 バイオセンター           | 橋本 宗明 編集長(日経バイオテク) |

説明資料は以下に添付の通りである。



## Strategic Workshop on Regenerative Medicine

November 1, 2006  
Japan Tissue Engineering Co., Ltd.  
Senior Managing Director Toshihiro Osuka



### Proposal (macroscopic & microscopic)

#### 1. Stable attitude/stance by particular officers

In addition to the frequent changes in the officers, insufficient instruction from the predecessor might have been one of the causes of prolonged period of approval reviews.

•The officers may have been changed due to the reorganization (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency was established in 2004)

#### 2. Face-to-face communication

Written communication caused miscommunication, inadequate information exchange, and inappropriate response due to misleading expression.

◆Clear and specific suggestion

◆Frequent opportunities for face-to-face interview or hearing

◆Field-oriented approach

–by visiting the front line (J-TEC)

–by interview/hearing to the clinicians

#### 3. Lasting improvement measures for promotion of approval reviews

In addition to several effective measures, mid- and long-term and lasting action are appreciated.

**Effective measures which the officials undertook**

◆Increase the number of officers in Office of Biologics (add 10-staff)

◆Establishment of Promotion Office of approval review

◆Independent in Office of TEMPs from Office of Biologics



## Superstar for Regenerative Medicine



Judges?



Field Players?

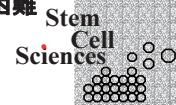


Rule book?

「再生医療の産業化の実現のための社会・経済的側面と、国民の受容」

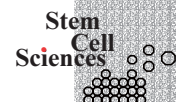
#### 1. 再生医療の産業化を困難にしている要因

- \* 再生医療に対する国民の理解が必ずしも十分とは言えない
- \* 研究・治験・治療用のヒト組織サンプル入手が困難 ～ 研究・治験等の実施を困難にしている
- \* 再生医療分野での医師主導治験は殆ど実施不可能の状態である
- \* 臨床研究の結果のみでは再生医療の産業化に直結しない
- \* 確認申請という日本独自の制度が治験を困難にしている ～ 産業化の遅れ
- \* 確認申請・承認申請において申請者・審査官の両者が準拠できる明確な基準がない ～ 確認申請・承認申請を困難なものとし且つ審査に長時間を要する  
～ 企業は海外での治験を優先することとなる
- \* 社会的に自己責任と言う概念が未定着 ～ 先進医療での治験や治療が困難



#### 2. 再生医療の早期産業化のための方策提言

- \* 臨床試験を行う場合には、臨床研究か治験かに関係なく全てのケースについてINDの提出を行うこととし、確認申請制度は廃止する ～ 臨床試験に関する制度の簡素化
- \* INDの提出に際して必要な項目およびその審査基準の明確化 ～ IND書類の作成を容易にし、IND審査をスピードアップ
- \* 厚労省(総合機構)での審査態勢の強化(審査官の大幅増員) ～ 事前相談を容易にし、INDおよびNDA審査のスピードアップ
- \* Drug Master File制度の導入 ～ 臨床試験用細胞等の作成を容易にし、臨床試験での産学の共同研究を容易にする
- \* マスコミ等を通して再生医療についての公正で正確な情報の発信により再生医療についての啓蒙活動を行う
- \* 適切なICに基づき行われる臨床研究・治験・治療において、自己責任となる部分があることについて一般社会の理解を得るよう努める



## Existing Guidelines are not applicable to Autografts

Background: Impossible to get cell source with definite quality  
Impossible to manufacture by definite process  
Impossible to get definite products

Faster delivery of more efficient and more safety cell/tissue-based product for patient's benefit

**Business model for autografts is contract manufacturing under medical prescription**

**New guideline should be established for contract manufacturing**

- Approval for contract manufacturing by private sector in place of manufacturing of cell/tissue-based products in medical institutions/hospital for clinical research and advanced medical therapy
- To establish guidelines on standardization of cell/tissue source, manufacturing process and products and guidelines on safety test and efficacy test, private sector should be involved in clinical research and advanced medical therapy and should provide GMP/GCP support.

## Design for Guideline toward cell/tissue-based products

Not correspond to traditional category( traditional guideline for drug and medical device is not adjusted to cell/ tissue products)

- **Establishment of new category for cell/tissue-based products**
- **Guideline for auto, allo and xeno graft (Primary: autograft)**

Biological safety test for drug is not applicable to cell/tissue-based products

- **Biological safety tests for tumorigenicity and immunogenicity for cell/tissue-based products.**

Animal model is not always available for efficacy test and is not easy to evaluate because of immunological response

- **Basic methods for efficacy test and evaluation**

Contamination of immunogenic materials derived from animals is unavoidable

- **Risk evaluation criteria for usage and residual quantity**

Requirements for safety verification and requirements for manufacturing approval for production is not clear and it is impossible to estimate when screening process will finish and what stage we are in the screening process

- **Requirements for screening and time clock**

## 再生医療戦略ワークショップ

日経バイオテク編集長  
橋本宗明

## 臨床研究と治験とで 被験者の権利は違うのか

- 臨床研究か、治験か
- 自家移植か、同種移植か
- 薬事法か、医師法か
  
- 被験者はその違いを理解できるのか
- 臨床研究においては、治験との違いを被験者が理解した上での同意が必要ではないか
- 被験者が容易に理解し得ない事柄は、統一の基準を作って担保すべきでは

## 再生医療は 薬事法の壁を越えられるか

- 承認審査時に何が必要とされるかが明確でないことに対する製薬企業側の不満
- 細胞・組織を用いた医療では、治験前に「確認申請」という上乗せの規制
- ベンチャー企業が、PMDAの治験相談(サポート)なしに、承認取得できるのか？
- 治験相談の充実・強化なくして再生医療の実用化は難しいのでは

## 再生医療の臨床研究 —高度先進医療廃止の影響—

- 高度先進医療と先進医療の一本化で、薬事法未承認・適応外使用の医薬品・医療機器を用いるものは対象外に
- 臨床研究→高度先進医療→保険適用のシナリオは瓦解
- 再生医療も普及のためには、臨床研究→治験(医師主導OR企業主導)→承認の手続きが原則必要に
- ならば臨床研究段階からPMDAがサポート(規制ではない)してはいいかが

## 9. まとめ

### 9-1. 議論・課題ポイント

アカデミア研究者、行政、企業、マスコミより下記に示す課題に対する提言がなされた。

- アカデミア研究者
  - (1) 公的な研究資金の確保と企業との連携(資金、提携)
  - (2) 臨床研究を行うことのできる人材育成
  - (3) GMP規格に準拠したセルプロセッシングセンターの整備
  - (4) 的確な規制(レギュレーション)
  - (5) 臨床研究のゴールを明確に設定した取り組み
  - (6) 臨床研究の評価システムの設定(医師のモチベーション向上)
- 行政
  - (1) 基礎研究成果からの一般治療をゴールとする臨床研究(治験を含む)までの橋渡しの推進
  - (2) 臨床研究支援拠点の形成
  - (3) PMDA生物系審査部の増員による審査体制の強化
- 企業、マスコミ
  - (1) 再生医療に対する個々の治療法にあわせた規制ガイドラインの設定
  - (2) 国としての再生医療の位置付けを政策的に検討すること
  - (3) 申請業務に関するPMDAのコンサルテーションの充実
  - (4) 大学、ベンチャー、大手企業における役割分担と位置付けの明確化
  - (5) 一般医療になるまでの開発必要期間・コストが予測できない
  - (6) 国民への啓蒙活動(情報の公開)と国民の声を踏まえた制度や政策への反映
  - (7) 関係省庁との連携体制

### 9-2. 再生医療の推進方法

再生医療の推進方法として、ワークショップ開催後に下記の取り組みが始められている。

(1) ガイドラインの見直し:

医薬発第1314号通知(平成12年)による製造ガイドラインの見直しを厚生労働省特別研究班「細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成等に関する研究班」(早川班)が2007年1月に新設され取り組みだした。

(2) 審査認可機関の対応強化:

医薬品医療機器総合機構において、再生医療資料整備相談、生物系機器安全性確認・品質相談などが新設する準備がなされている。

(3) 再生医療の実施における大学等の拠点整備と人材育成:

各3省庁のH19年度の臨床研究に関する予算として約60億円確保されたことから、拠点の整備と人材育成が更に強化されることが期待される。

### 9-3. 再生医療の戦略の議論

再生医療における基礎研究は益々活発化され、質の高い成果が得られてきているものの、成果の利用としての一般治療へ向けた戦略ゴールの設定が現在のところそれぞれ異なることが明らかになった。その理由としては、一般治療へ向けた臨床研究は何を行うべきか、期間・コストはどれくらいかかるのかなど、事業化開発を行う上で通常は最低限必要であるスキームが不明確な点にあると思われた。

再生医療の戦略を立案するうえで必要な項目としては、第一に対象とする疾患が再生医療でなくてはならないのか、第二に実用化へ向けた臨床研究の具体的な計画が立てられるか、第三に再生医療の臨床研究および審査認可体制は十分であるか、の3つがポイントとして挙げられる。しかし、現在の環境においては、個々にふさわしいガイドラインの制定まで至っておらず、国内の大手製薬企業が早期から開発を行うことは難しい現状であることも踏まえて、人材・資金の面でも厳しい状況である。そこで国の政策として、被験者の安全性を担保したうえで、一般医療へ向けた臨床研究・実用化が行いやすく、アカデミアにおける臨床研究や治験の現状に則した、新たな細胞製剤の準備過程や規格の設定、製造にあたってのガイドラインの設定と改革を喫緊にしなければならない。

現在再生医療以外の治療方法が無い患者に対して一日でも早く貢献できるよう、再生医療の成功を一つでも早期に導けるよう、行政、審査・認可機関、研究者、そして国民も臨床研究の理解を深めながら取り組まなくてはならない。

## 10. 付録

### 10-1 ワークショップ プログラム(敬称略)

日時:2006 年 11 月 1 日 13:00-18:30 場所:京都大学医学部内 芝蘭会館

- 1) 開会挨拶 JST 研究開発戦略センター 首席フェロー 井村 裕夫  
ICR[Integrative Celerity Research]

[Roadmap and critical Path for Japanese Clinical Research and Development Strategies]

- 2) 基調講演 Richard Mac Farland, Ph.D. M.D.  
Associate Director for Policy Office of Cellular, Tissues, and Gene Therapies (CBER/FDA)  
[Regenerative Medicine and Tissue Engineering: An FDA Perspective]

#### 3) レクチャー

##### ①<研究者>

- (1) 財団法人 先端医療振興財団 細胞組織研究グループ 川真田 伸 専門役  
(2) 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学 森下 竜一 教授  
(3) 大阪大学大学院医学系研究科  
外科学講座心臓血管呼吸器外科  
大阪大学医学部附属病院未来医療センター センター長 澤 芳樹 教授  
(4) 東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 中内 啓光 教授  
(5) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 大和 雅之 助教授

##### ②<行政>

- (1) 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 松尾 泰樹 課長  
(2) 厚生労働省 健康局 疾病対策課 松山 晃文 専門官  
(3) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査部 田中 克平 部長  
(4) 経済産業省 製造産業局 生物化学産業課 徳増 有治 課長

##### ③<産業界・マスコミ>

- (1) Intercytex Co., (本社・英国) Director of Research, US Jeff Teumer, PhD  
(2) テルモ株式会社 研究開発センター 鮫島 正 次席研究員  
(3) 株式会社ビーシーエス 稲見 雅晴 社長  
(4) 株式会社朝日新聞社 東京本社 科学医療部 小西 宏 記者

#### 4) ラウンドテーブル・ディスカッション

##### 討議事項(1)

「再生医療の産業化の実現のためのアカデミアにおける臨床研究の人材育成と拠点整備」

- (1) 内閣府 内閣府政策統轄官 (科学技術政策担当) 山本 光昭 参事官  
(2) 政策研究大学院大学 佐伯 浩治 教授  
(3) 東京大学大学院薬学系科ファーマコビジネス・イノベーション教室 木村 廣道 客員教授  
(4) 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 絵野沢 伸 先生

討議事項(2)

「再生医療の産業化の実現のための社会・経済的側面と、国民の受容」

- |                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| (1) アルブラスト株式会社              | 北川 全 社長            |
| (2) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | 大須賀 俊裕 専務取締役       |
| (3) ステムセルサイエンス株式会社          | 中島 憲三 社長           |
| (4) 株式会社セルシード               | 長谷川 幸雄 社長          |
| (5) 日経BP社 バイオセンター           | 橋本 宗明 編集長(日経バイオテク) |
| 5) 閉会挨拶 JST 研究開発戦略センター      | 生駒 俊明 センター長        |

コーディネーター：京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野

川上 浩司 教授

以上

## 10-2 ワークショップ事前打ち合わせ会プログラム

2006 年 10 月 5 日(木)13 時-15 時(於:JST-CRDS 会議室) (敬称略)

### 1) 主旨の説明

京都大学 川上 浩司 教授(討議進行)、JST/CRDS 小口 しのぶ

### 2) 討議事項(1)

「再生医療実現のためのアカデミアにおける人材育成と拠点整備」

- |   |           |
|---|-----------|
| (1) 文科省・ライフサイエンス課   | 松尾 泰樹 課長  |
| (2) 財団法人先端医療振興財団 細胞組織工学研究グループ 主任研究員                           | 川真田 伸 専門役 |
| (3) 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座心臓血管呼吸器外科<br>大阪大学医学部附属病院未来医療センター センター長 | 澤 芳樹教授    |
| (4) 東京女子医科大先端生命医科学研究所   | 大和 雅之 助教授 |
| (5) 東京大学医科学研究所  | 中内 啓光 教授  |
| (6) 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学                                    | 森下 竜一 教授  |

### 3) 討議事項(2)

「再生医療の実現のための産業化への問題点、産学連携の現状と課題」

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 東京大学大学院薬学系科ファーマコビジネス・イノベーション教室                 | 木村 廣道 客員教授               |
| (1) テルモ株式会社 研究開発センター                           | 鮫島 正 次席研究員               |
| (2) アルブラスト株式会社                                 | 北川 全 社長                  |
| (3) 株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング<br>ステムセルサイエンス株式会社 | 大須賀 俊裕 専務取締役<br>中島 憲三 社長 |
| (4) 株式会社セルシード                                  | 長谷川 幸雄 社長                |
| (5) 株式会社ビーシーエス                                 | 稲見 雅晴 社長                 |

### 4) 討議事項(3)

「再生医療における臨床試験(臨床研究)としての患者の安全性、国民の受容」

- |                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| (1) 厚労省・疾病対策課 ヒト幹細胞臨床 研究対策専門官 | 松山 晃文              |
| (1) 朝日新聞社 東京本社科学医療部           | 小西 宏 記者            |
| (2) 国立成育医療センター                | 絵野沢 伸 実験外科室長       |
| (3) 日経BP社 バイオセンター             | 橋本 宗明 編集長(日経バイオテク) |

### 5) 討議事項(4)

「再生医療を中心とした臨床研究資金の確保と政策」

- |   |          |
|---|----------|
| (1) 内閣府 内閣府政策統轄官 (科学技術政策担当)付(総合科学技術会議事務局) | 本 光昭 参事官 |
| (2) 経済産業省生物化学産業課                          | 徳増 有治 課長 |
| (3) 政策研究大学院大学                             | 佐伯 浩治 教授 |

### 6) 11 月 1 日ワークショップおよび今後の進め方の説明

京都大学 川上 浩司教授、JST/CRDS 小口 しのぶ

### 10-3. ワークショップ事前打ち合わせ会からの課題抽出事項

各討議事項において抽出した課題事項を出口の設定、人材、規制、拠点整備等に分類したものを以下に記す。

#### 討議事項(1)

「再生医療実現のためのアカデミアにおける人材育成と拠点整備」

##### 出口の設定

- ・ 再生医療における基礎研究の成果は、産業化することが実現のための意図であるという認識について、本ワークショップに出席した全員から同意が表明された。
- ・ 疾患に苦しむ患者へ広く貢献することを考えると、患者が受けやすい医療とするためには保健収載などの金銭的な問題も踏まえつつ、開発に取り組む必要がある。

##### 人材

- ・ アカデミアにおいて臨床研究を行う場合には、企業が主導となって行う治験とは異なり大学内には医薬品開発の経験者が居ないことから、開発・製造を行いながら事業へと進めていくのは非常に困難である。そのため臨床研究を実施し、産業化を推進するための人材育成が急務である。必要な人材としては、規制・薬事に強い人材、臨床試験に関する様々な人材の養成が必要である。
- ・ 臨床研究に関する様々な技能を養成された人材が能力を生かせる場も同時に設置する必要がある。
- ・ 一方、人材・資金・設備ともに不足しているアカデミアに於いて、どの段階まで開発を行うのが議論された。特に、大学のシーズから産業化を行うベンチャーとの役割分担、位置付けを考えるべきではないか。
- ・ 研究のための臨床研究ではなく、産業化・医療への実現を鑑みた質の高い臨床研究を実施するべきである。

##### 規制

- ・ 臨床研究における規制上のガイドラインを整える必要がある。臨床研究ということでハードルを下げるのではなく、現状の枠組みのなかでどのようなガイドラインが必要であるかを精査し、策定することが望まれている。

##### 拠点整備

- ・ 臨床研究の拠点整備が進められてきたが、拠点整備のみならず臨床研究の評価と見直しを柔軟に行える体制が必要である。
- ・ まずは、既存の拠点リソースを活用し臨床研究の推進を行うことが重要では無いか。

## 討議事項(2)

### 「再生医療の実現のための産業化への問題点、産学連携の現状と課題」

#### 出口の設定

- ・ 日本国内においては、再生医療の遺伝子治療、細胞治療、細胞組織治療はともに医療への応用・産業化まで至っていないのが現状であり、開発に必要な期間・コストの予測が出来ないでいる。
- ・ 海外において先行している事をもとに、国として再生医療をどのような位置付けで取り組むかを政策的に検討する必要がある。

#### 規制

- ・ 規制に関しては、産業化や社会の医療ニーズに答えるために、実現へのスピードが重要である。そのため実現に必要な開発の時間が予測できるような規制が求められている。

## 討議事項(3)

### 「再生医療における臨床研究としての患者の安全性、国民の受容」

#### 規制

- ・ 再生医療における個々の遺伝子治療、細胞治療、細胞組織治療や目的の疾患にあわせた規制ガイドラインの設定とPMDAによるコンサルテーションが求められており、これら業務を充実させることが必要である。

#### 国民の受容

- ・ 再生医療を行うにあたり、医療を受ける国民と開発を行う研究者への啓発と理解が必要である。そのためには、ルール(規制)の一本化や外部評価の検討、情報公開が必要である。
- ・ 患者へのアンケート結果より、患者の再生医療に対する期待と不安のいずれもが大きいことが分かった。このような国民の声をもとに制度や政策に反映するべきではないか。

#### 安全

- ・ 臨床研究は人への試験であることから、何よりも安全の担保が必要である。

#### 人材

- ・ 臨床研究の様々な教育が必要であり、そのための大学院があるべきではないか。
- ・ 臨床研究に係わる医師へのインセンティブが必要である。

## 討議事項(4)

### 「再生医療を中心とした臨床研究資金の確保と政策」

- ・ 患者の声を生かした医療の実現が大切ではないか。
- ・ 臨床研究においてもPMDAのサポートが必要ではないか。もしくはどこかサポートする体制が必等である。米国であればFDAがINDの審査を担っている。

## 再生医療戦略ワークショップ報告書

---

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

制作担当 井村グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3

電話 03-5214-7562

FAX 03-5214-7385

URL <http://crds.jst.go.jp/>

平成 19 年 4 月

© 2007 CRDS/JST

許可無く複製・複写することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

