

# 資料5 第4回検討会の検討課題に関する参考資料

- 1 第4回検討会の検討課題 P.2 ~ 3
- 2 バイオマーカー (論点3-①に関する参考資料) P.4 ~ P.7
- 3 再生医療 (論点9に関する参考資料) P.8 ~ P.18

# 1 第4回検討会の検討課題

## 第4回検討会の検討課題

### 総論(論点1、論点2)

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験(第I相～第III相)や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制の在り方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を応用した医薬品をどのように評価できるか。

#### (論点1)

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないかと懸念されている。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

#### (論点2)

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

### 制度的な検討課題

#### (論点3) 医薬品ごとに最適な治験を実施するための方策

- ① 医薬品の特性に応じた治験実施方法(新たな評価指標導入等)
- ② 国際共同治験の推進のための環境整備の方策
- ③ ICH-GCPとの対比における我が国のGCP運用上の課題と改善策

#### (論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

#### (論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

### 体制的な検討課題

#### (論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制の在り方
- ② 新たな技術への対応など、治験相談の質の確保のための方策

#### (論点7) 承認審査体制の充実方策

- ① 承認審査の質の向上及び効率化を図るための方策
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制の在り方

### その他

#### (論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

#### (論点9) 再生医療等に関する取扱い

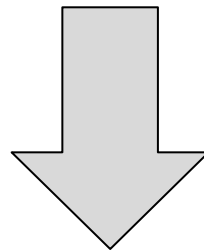
## 2 バイオマーカー

# バイオマーカー等の利用による開発の迅速化

## 医薬品開発の現状と指摘されている問題点

「よりスピーディーに、そしてより低コストで新製品の安全性と有効性を実証するにはどうすればよいのかとの問いかけに対し、基本的な意味でよりよい答えを出すことのできるような応用科学部門の作業が十分に行われてきたとは言い難い。多くの場合において、開発者は今世紀の候補物質の評価のために、前世紀のツールや概念の使用を余儀なくされている。」

※(Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, FDA, 2004.3より抜粋)



バイオマーカー等の開発・利用を通じたブレークスルー

## バイオマーカーとは

(Critical Path Opportunities List, FDA, 2006.3より抜粋)

測定可能な特性であり、ヒトや動物における生理学的プロセス、薬理学的プロセスまたは疾患のプロセスを反映するもの。ある製剤の投与後にみられるバイオマーカーの変化は、その製剤の臨床的反応を表す。

※ 即ち、生体内の生物学的変化を主に定量的に把握するための指標(マーカー)のこと。ある特定の疾病や体の状態に関連したバイオマーカーを探し出し、その測定を行うことにより、疾病の診断や効率的な治療方法の確立が可能となる。

<既存のバイオマーカーの例> 肝機能障害 と GPT及びGOT、糖尿病 と 血糖値 など

# 米国のクリティカルパスで指摘されたバイオマーカーの例

(参考) Critical Path Opportunities List, FDA, 2006.3

## 疾患に関するバイオマーカー

(開発例) 前立腺から分泌される糖タンパクの一種であるPSA ※をバイオマーカーとして、悪性度の高い前立腺がんの進行度を予測。

※ PSA: Prostate Specific Antigen (前立腺特異抗原)

(今後、開発が期待されるバイオマーカーの例)

不妊治療に際しての妊娠成立を示すマーカー C型肝炎の進行度を示すマーカー

## 安全性に関するバイオマーカー

(開発例) トキシコゲノミクス(遺伝子レベルでの毒性予測)を活用し、医薬品候補物質の肝毒性や腎毒性を予測。この実用化により、従来の動物を用いた毒性試験に代わる新たな安全性指標の構築が期待される。

(今後、開発が期待されるバイオマーカーの例)

ワクチン投与により自己免疫疾患等の副作用が発現するかどうかなど、医薬品投与により副作用が発現するかどうかを予測するためのマーカー

## 新しい画像技術の利用

(開発例) 画像技術を利用した認知神経性疾患の診断

アルツハイマー病の脳内に産生するアミロイド(タンパク質の一種)をバイオマーカーとして、PET※等を用いて画像撮影し、認知神経系疾患の診断等に活用。

※ PET: Positron Emission Iomography (陽電子放射断層撮影法)

(今後、開発が期待される画像技術の例)

関節リウマチや変形性関節症に対する画像技術の応用 種々のがんに対する診断や治療効果の評価に対する画像技術の応用

## ファーマコゲノミクス※の利用

(開発例) 塩酸イリノテカンの副作用発現を予測するバイオマーカー

塩酸イリノテカン(抗がん剤)で副作用(好中球減少)発生のリスクに個人差があり、薬物代謝酵素の遺伝子多型(UGT1A1\*28) ※を有する者に副作用発現の可能性があるため、UGT1A1\*28をバイオマーカーとすれば、塩酸イリノテカンのより慎重な投与が可能となるため、副作用発生のリスクが低減。

※ ファーマコゲノミクス(PGx)とは、個人ごとの遺伝子の差異に応じた医薬品の効果や副作用の発生状況の違いなどに関する研究。

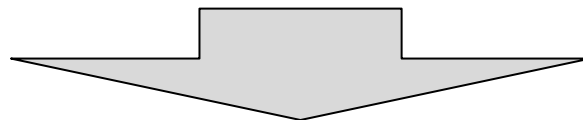
※ 塩酸イリノテカンの活性代謝物は、グルクロン酸転移酵素(UGT)により解毒化される。このUGTの一種であるUGT1A1には遺伝子多型が認められ、そのうち、UGT1A1\*28については、通常のUGT1A1よりも活性が低い。従って、この遺伝子多型を有する患者の塩酸イリノテカンの活性代謝物の血中濃度は高くなり、重篤な副作用(特に好中球減少等)のリスクが増加する。

# バイオマーカーの開発に対して、産、学、官はどのように取り組むべきか

バイオマーカーの特徴としては、

- ① 医薬品等の開発にとって、汎用性の高いものであること。医薬品開発の迅速化や疾病の診断技術の向上など医療への貢献が期待されること。
- ② バイオマーカーの探索・検証については、多大な時間、コスト、人材を要すること。
- ③ バイオマーカーの医薬品への応用又は診断技術への応用にあたり、医療現場での簡便な使用など、普及、実用化の課題が存在。

などが挙げられる。



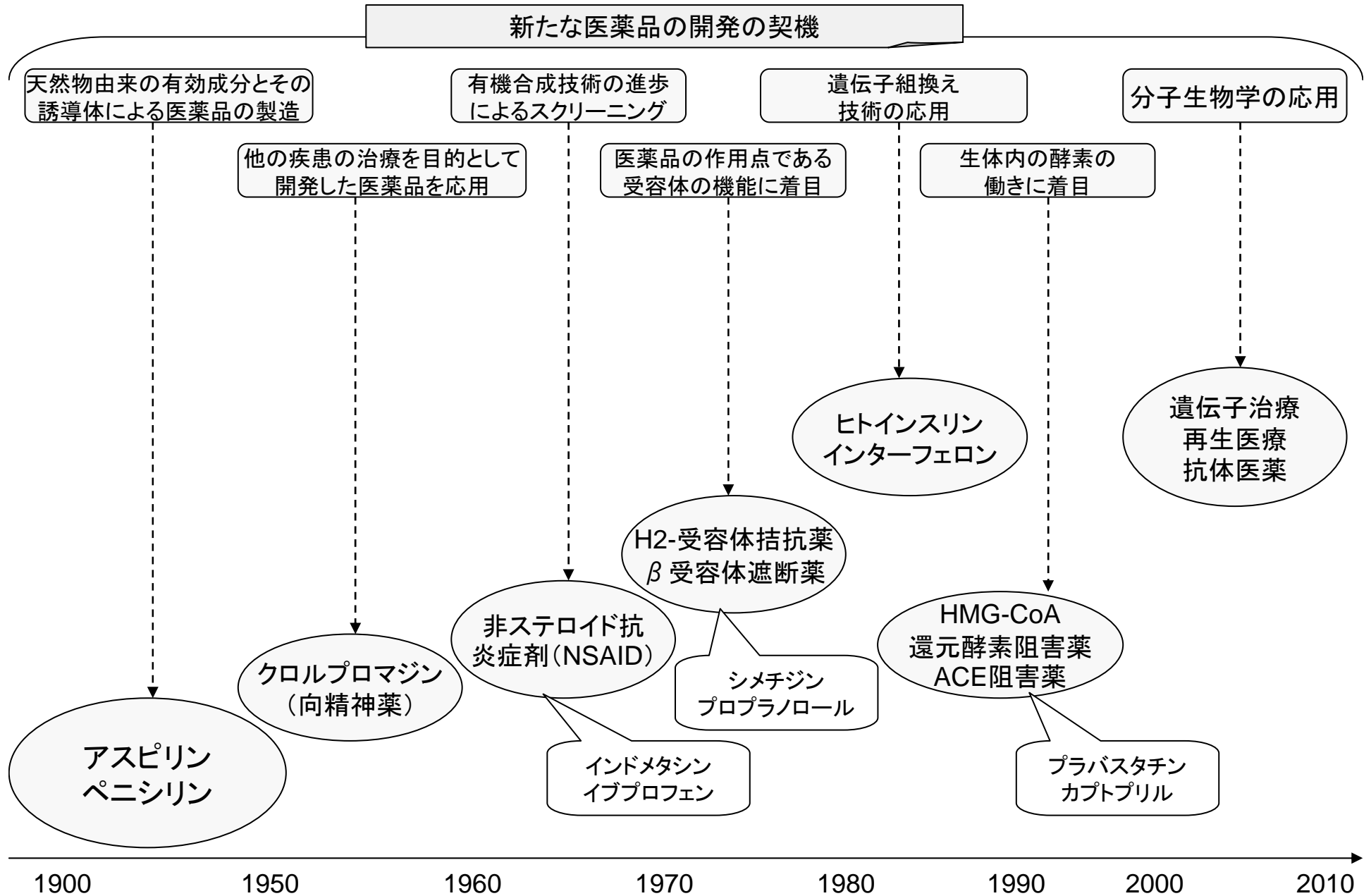
このような状況を考えると、

- ① 企業・研究者の自主的な取組(競争)に期待するか、国全体として共通の基盤に産、学、官が一体となって取り組むか。
- ② 企業・研究者の自主的な取組を基本とする場合、官の役割はあるか。
- ③ 産、学、官が一体となって取り組む場合、対象の選定、実施体制等のあり方、国際的な協調について、どのように考えるか。

# 3 再生医療



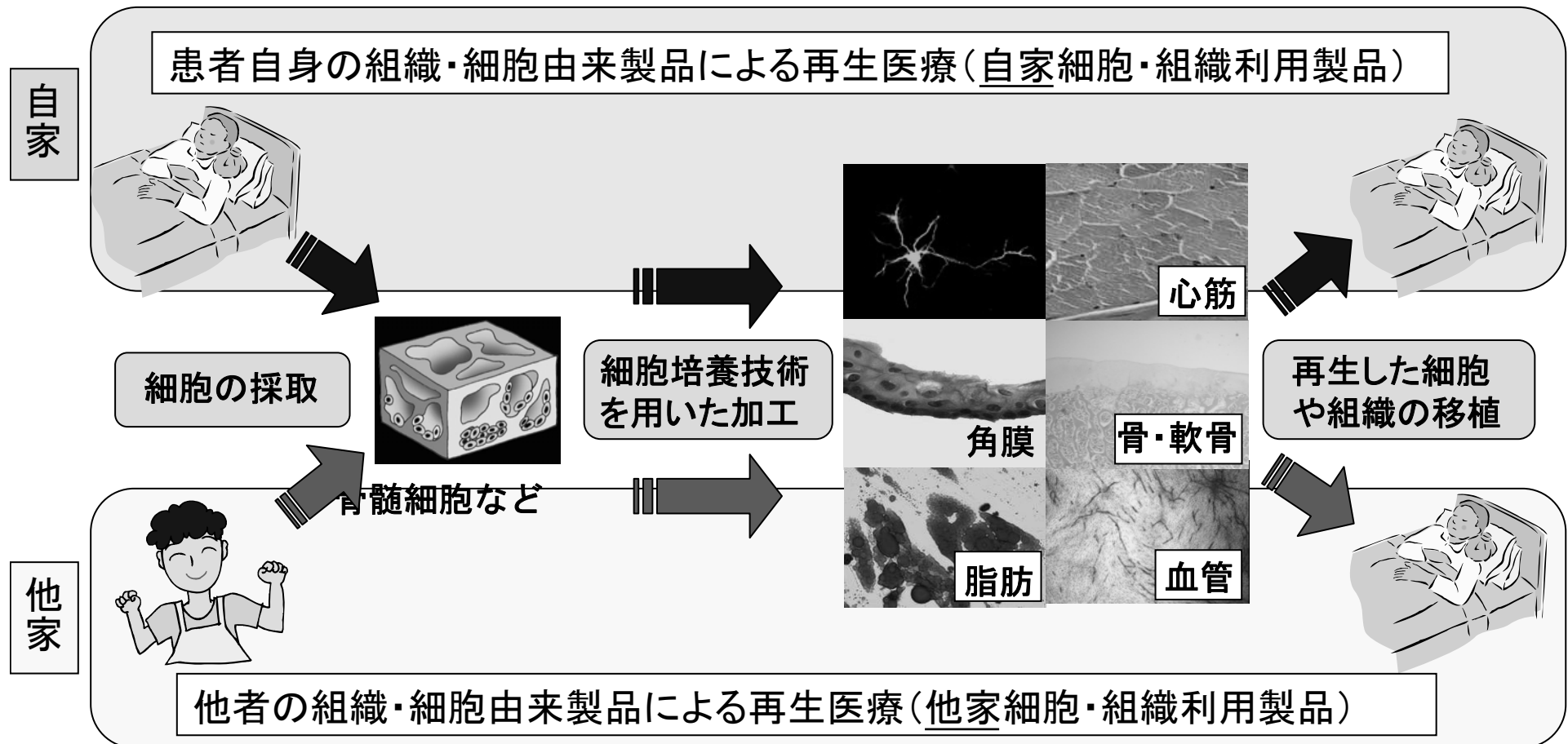
# 医薬品開発の歴史



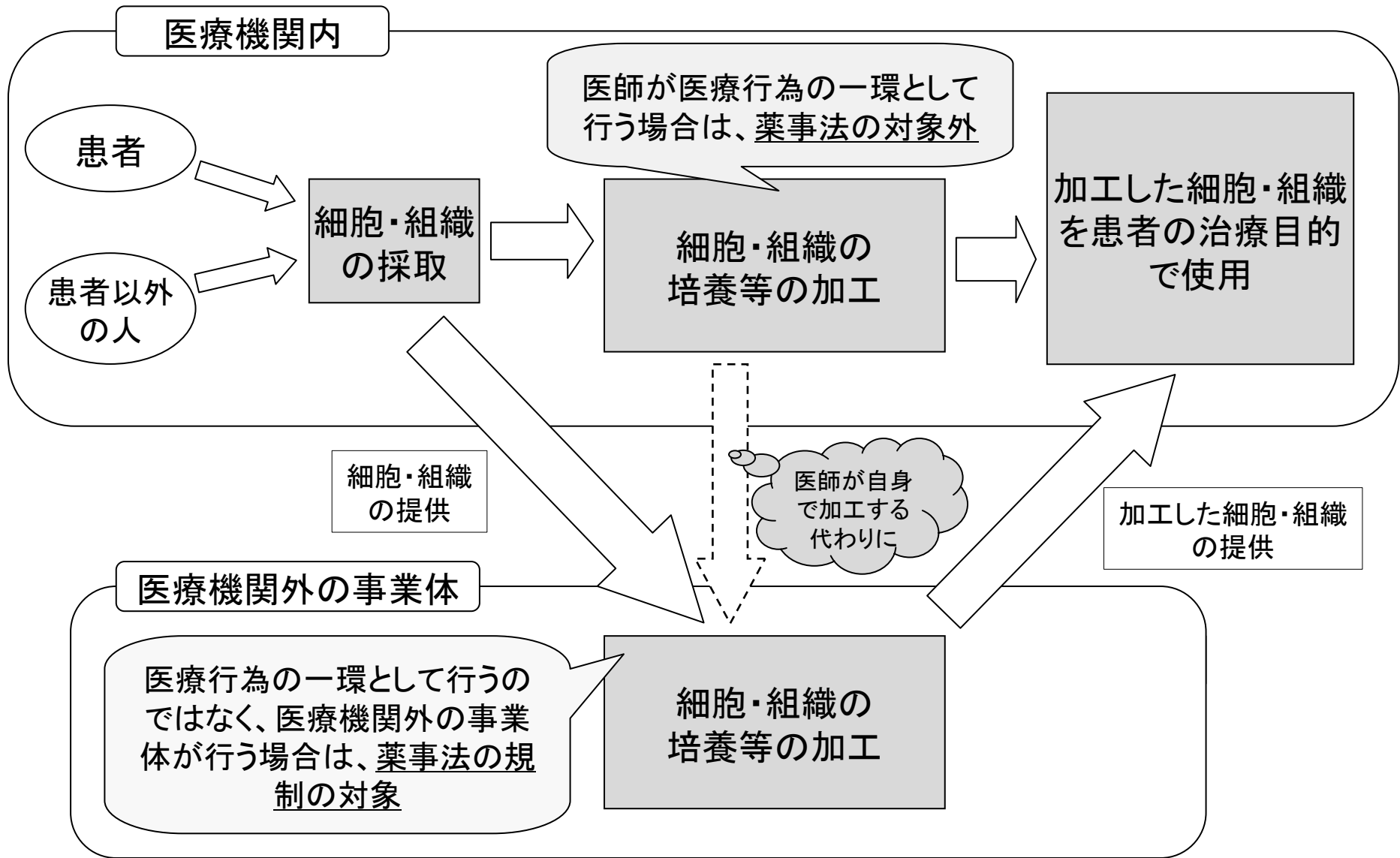
# 再生医療とは

再生医療とは、患者自身の細胞・組織又は他者の細胞・組織を培養等加工したものをを用いて、失われた組織や臓器を修復・再生する医療

(例 ①培養皮膚による重傷熱傷患者の救命、②培養角膜による視力の回復など)



# ヒト細胞・組織を利用した医療と薬事法の関係



# 細胞・組織利用製品の類型とそのリスク

使用する細胞・組織・方法	リスク	ドナー由来の感染リスク	全身を介する作用による予期せぬ副作用の発生リスク	元の細胞・組織と別の性質を有するリスク
他家細胞・組織		○	○	○
自家細胞・組織 ※以下のもの以外のもの 例)活性化リンパ球		×	○	○
うち物理的な使用の場合 (全身を介する効果を目的とした使用ではない) 例)口腔内の粘膜細胞から作った角膜		×	低	○
うち相同的な使用の場合(元の細胞・組織の性質をそのまま活用することを目的とした使用) 例)培養皮膚、培養軟骨		×	低	低

リスクが低い部分があることを踏まえ、自家細胞・組織利用製品の個別チェックは不要ではないか、との議論がある。

# 自家細胞・組織利用製品の安全性、有効性、品質を確保するために、国の関与をどう考えるか？

1. 自家細胞・組織利用製品については、ドナー由来の感染リスクは考えられないが、

- ① 処理工程に付随する感染リスク
- ② 製品そのものの有効性・安全性に関するリスク
- ③ 品質の一定性のリスク

などのリスクが内在するとともに、自家細胞・組織を利用するとはいえ、様々な製造プロセスを経てできあがった最終製品は、本質的に自家細胞・組織とは異なるため、公衆衛生上、一定の規制が必要ではないか。

なお、この分野の製品開発は日進月歩であり、その評価に当たっては、個々の品目ごとに最新の知見を踏まえた柔軟なチェックが必要ではないか。

2. 自家細胞・組織利用製品を使用する医師と患者の関係が、1対1であったとしても、当該製品の加工を医療機関内で個々の医師が行うのではなく、外部の事業体に委託して行う場合には、当該事業体は不特定多数の医師の依頼を受けて自家細胞・組織製品を加工することとなる。従って、

- ① 公衆衛生上、加工を行う事業体自体のチェックが必要ではないか
- ② 事業体に依頼する医師が事業体の行為に責任を負うことは不可能ではないか

3. 米国においても、自家細胞・組織利用製品については、国による承認制。

# (参考1) 自家細胞・組織利用製品の特徴

患者から細胞を採取し、加工処理した後に当人に戻すことから、他人の病気をもらい受ける心配(ドナー(細胞・組織提供者)由来の感染リスク)は考えられないが、その一方で、以下のような特徴を有する。

## 1. リスクの観点

### ① 処理を加えることで生じるリスク

培養等に際して培地に用いる原材料(血清等)による感染の可能性、細胞の性質の予期せぬ変化(癌化)などが否定できず、これら処理に関連するリスクが内在。

### ② 製品そのものの有効性・安全性に関するリスク

期待どおりの効果を発揮するか、有害反応は発現しないかなど、製品そのものの有効性と安全性に関するリスクが内在。

### ③ 品質の一定性のリスク

繰り返し製造した場合、中には使用に耐えられない製品が生じるおそれがある等、品質が一定した製品を製造できないリスクが内在。

## 2. 製造・流通・使用等の観点

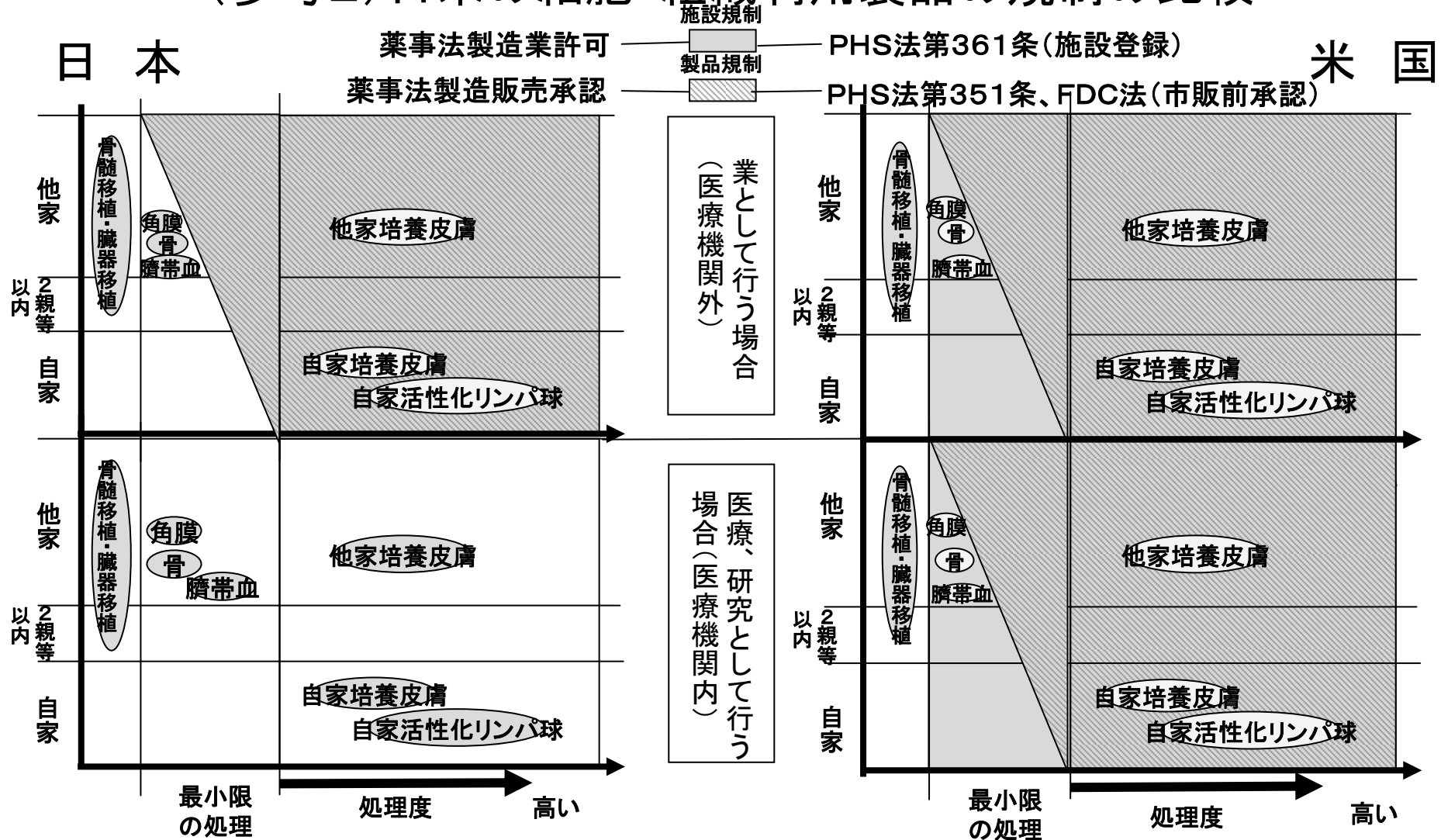
### ④ 患者・医師・製造者が1対1対応


自家製品は細胞等を採取した患者以外への汎用性がないため、その使用、流通が限定的。

### ⑤ 製造設備が比較的小規模

自家製品の多くは、ベンチャー企業、大学などの研究室レベルの施設で試作されており、その製造設備は一般的に、通常の医薬品製造設備に比較して小規模。

# (参考2) 日米の細胞・組織利用製品の規制の比較



- 米国では、業として行う場合も、医療、研究として行う場合も、細胞・組織利用製品を扱う場合には全て同じ規制がかかっている。図の  で示すとおり、すべての取扱い施設について登録が必要で、ドナーの適切な選択、品質管理が要求される。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどは、治験届が必要。市販する場合には、市販前承認が必要。
- 日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときのみ製造業許可が必要(医療、研究として行う場合は規制はない)。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品等として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

## (参考3)細胞・組織利用製品に関する現行の規制について

1. 細胞・組織利用製品については、薬事法上の医薬品又は医療機器として、承認・表示・流通等に関して、通常の医薬品等と同様の規制がかかることに加えて、生物由来製品（又は特定生物由来製品）に該当するため、
  - ① 製造所ごとに、製造管理者として、医師、細菌学的知識を有する者を置く（薬事法第68条の2）
  - ② 医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の使用の対象者に対し、適切な説明を行い、理解を得る（薬事法第68条の7）
  - ③ 製造販売業者から厚生労働大臣への感染症定期報告（薬事法第68条の8）
  - ④ 製造販売業者等による製品に関する記録及び保存（薬事法第68条の9）などの規制がかかる。
2. また、1. に加え、細胞・組織利用製品については、新規性が高く、過去の使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しいことなど、技術的に発展途上であることから、当該製品の治験開始前（ヒトに初めて使用する前）に、製品の最低限の品質・安全性をチェックするため、治験実施者に対して、治験開始前の「確認申請（通知による行政指導）」を行うよう指導している。
3. さらに、細胞・組織利用製品による健康被害救済については、個々製品により、医薬品に該当すれば副作用救済給付制度（医薬品医療機器総合機構法第16条）の対象とされるが、医療機器であれば対象とはならない。また、感染救済給付制度（医薬品医療機器総合機構法第20条）については、医薬品・医療機器に関わりなく、その対象とされる。



## (参考4) 自家細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた制度の当面の見直し(報告)

自家細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた公衆衛生上適切な規制となるよう、以下の取組を開始したところ。

### (1) 自家細胞・組織利用製品の安全性等評価基準の策定(直ちに検討着手、19年夏目途に策定)

自家細胞・組織利用製品等について安全性や有効性に関する評価基準を策定。全身を介する作用を期待しない一定のものについては、比較臨床試験が不要である場合があることを明記するなど、その考え方を明示する。

### (2) 医薬品医療機器総合機構におけるきめ細かい相談業務の実施(今年度中に実施)

これまでの事例によると、承認申請の際の添付資料の整備等に多大な時間を要していることから、細胞・組織利用製品に関する相談区分を増設するなど、相談業務の改善を図る。

### (3) 治験実施手続きの合理化(今年度中に実施)

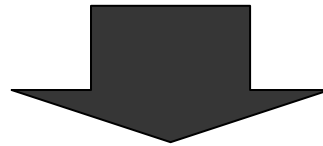
治験実施にあたり、確認申請と治験計画届で求める添付資料等の重複を排除し、手続きの合理化、迅速化等を図る。

### (4) 製造・品質管理に関する規則の整備(直ちに検討着手、19年夏目途に策定)

自家細胞・組織利用製品等に係る製造・品質管理に関する規則(GMP(Good Manufacturing Practice))を当該製品の特徴を踏まえて策定する。あわせて、治験段階のGMPのあり方についても整理する。

## (参考5)細胞・組織利用製品の特徴を踏まえた制度の見直しの方向

細胞・組織利用製品に関する短期的な実用化推進策を講じた上で、今後の再生医療の進展を踏まえて、さらに適切な規制のあり方として、どのようなことが必要か。



例えば・・・

### (1) 治験計画届と確認申請制度の見直し

現在の行政指導による確認申請で行っている安全性の確認について、治験計画届の法制度の中で提出期限を前倒しすること等により、安全性を確保する仕組みについて検討

### (2) 患者に必要な情報を提供するための規制の見直し

自家細胞・組織利用製品は、医師と患者が一对のため、

- ① 現行の不特定多数への流通を前提とした表示や添付文書による情報提供方法を見直すとともに、
  - ② 医師による直接説明とすること等、
- その特徴にあった情報提供方法について検討

その他

・製造販売業者に関する規制の見直し

・生物由来製品に関する規制の見直し