

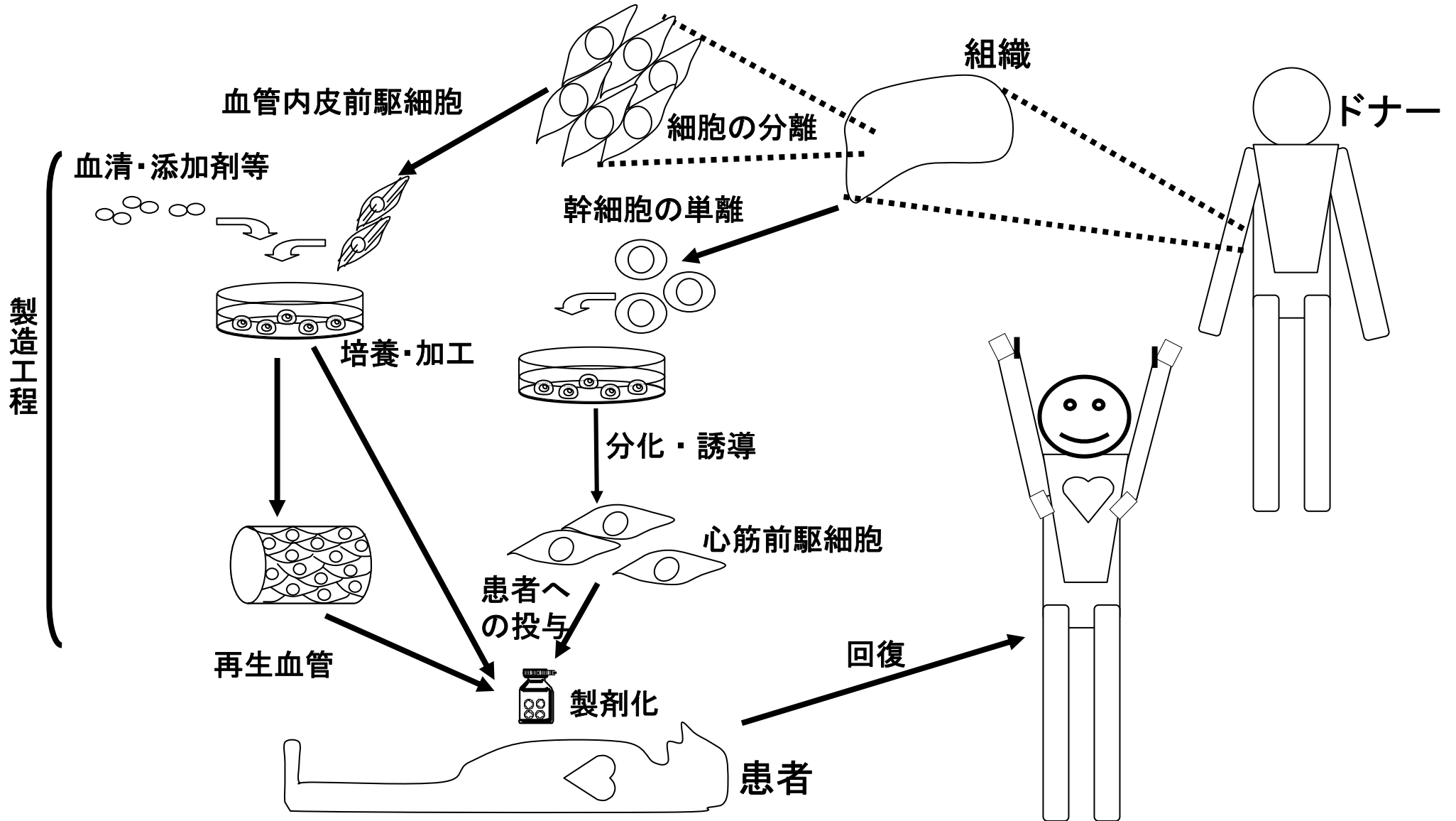
再生医療の現状と将来展望について

平成19年3月2日 有効で安全な医薬品を迅速に提供
するための検討会提出資料

国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部長 山口 照英

同種細胞を用いた細胞治療・再生医療

ヒトまたは動物より分離した細胞や組織を培養、加工し、直接患者に投与することによりさまざまな疾患の治療を行う

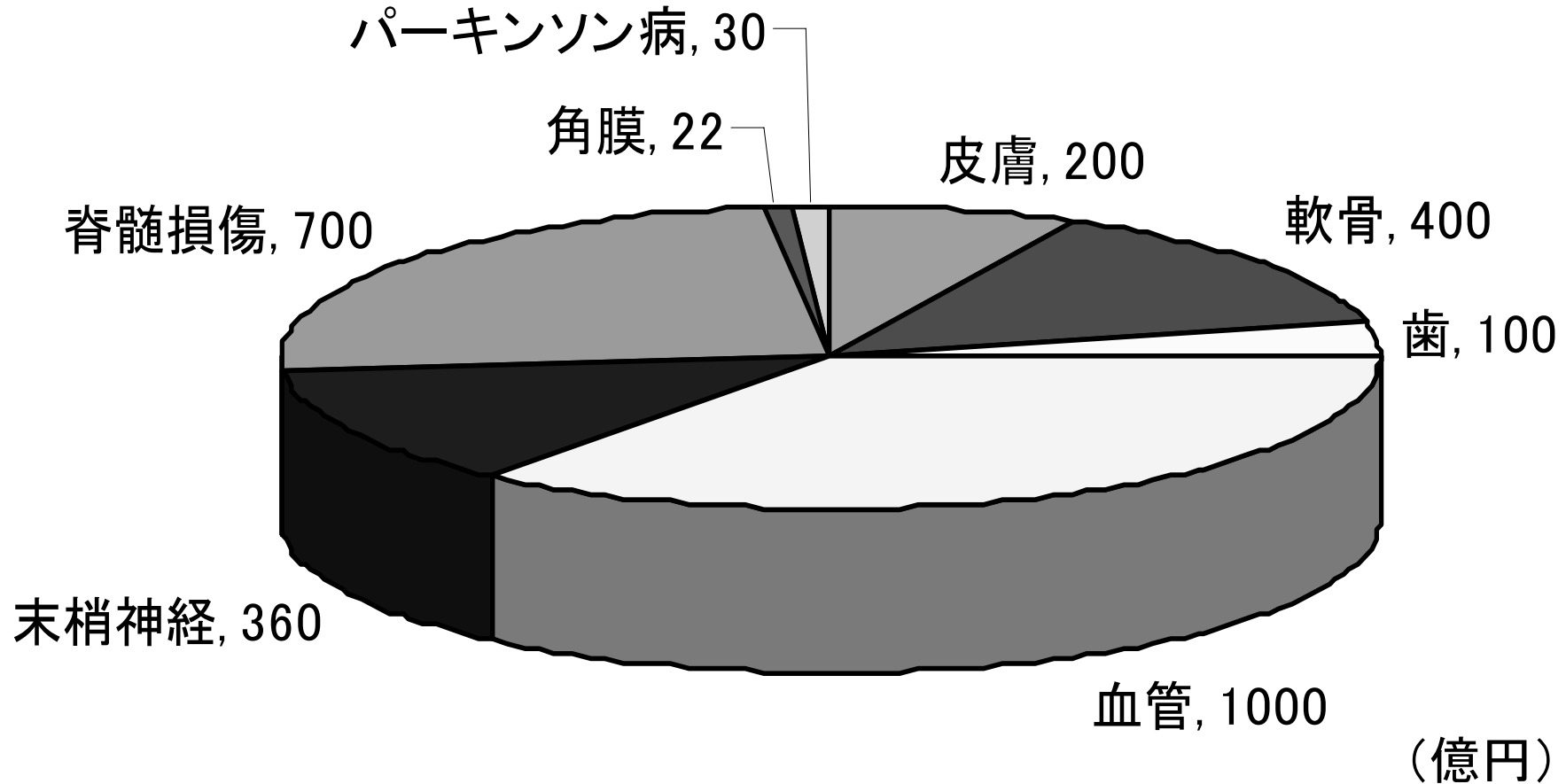


細胞治療や再生医療に用いられる細胞と対象疾患

- ・ ガン
- ・ 神経疾患
- ・ 熱傷・創傷等
- ・ 心筋梗塞
- ・ リウマチ
- ・ 骨粗しょう症
- ・ 再生不良性貧血
- ・ 糖尿病
- ・ 重篤な肝疾患
- ・ 筋ジストロフィー
- ・ 活性化リンパ球、樹状細胞等
- ・ 神経幹細胞
- ・ 表皮細胞／線維芽細胞
- ・ 骨格筋芽細胞、心筋芽細胞、血管内皮細胞
- ・ 軟骨芽細胞
- ・ 骨芽細胞
- ・ 血液幹細胞
- ・ ランゲルハンス細胞
- ・ 肝細胞
- ・ 筋芽細胞

将来的な再生医療材料市場の市場規模予測

関西経済連合会資料2006. 2



ヨーロッパの先進医療の治験実施状況

細胞治療薬・組織工学製品

(2004.8～2006.10)

治療目的

件数

細胞治療製品

73 trials / 59 original products

癌免疫治療

23

心血管系

17

皮膚/肝臓/肺/糖尿病/腸/骨・軟骨

12

神経系疾患

4

リンパ組織球増多症

1

HIV

1

生殖

1

細胞治療製品の規制の枠組み - 日米欧比較

米国

人細胞製品
(臨床研究もFD
Aによる規制):
Good human
tissue practice

日本

細胞組織利用医薬品

薬事法の規制

細胞組織利用医療機器

再生医療・細胞治療
臨床研究

EU

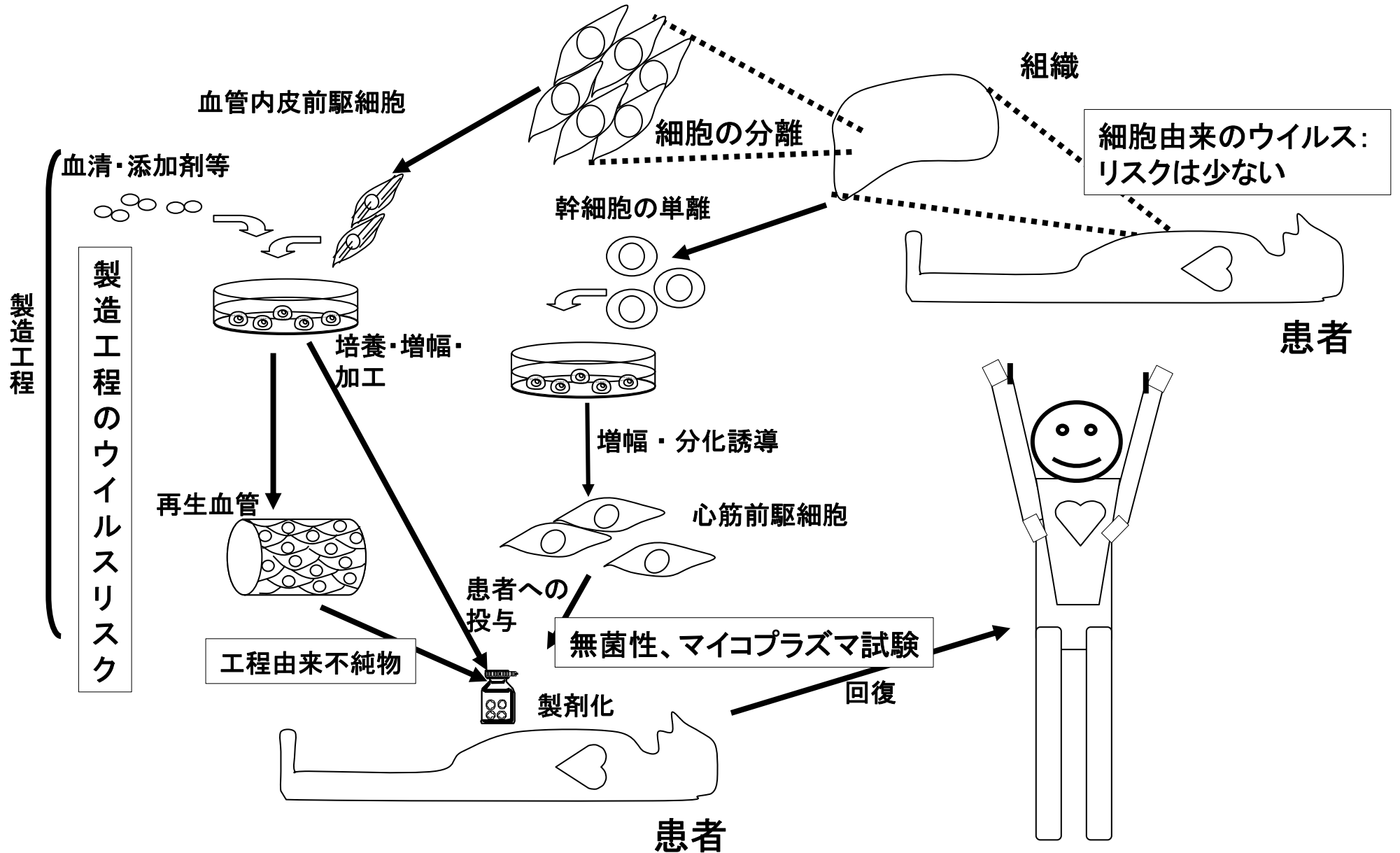
細胞治療薬: somatic
cell therapy products

組織工学製品: tissue
engineering products
(医療用具に相当する製
品についても、EMAで
の中央審査に移行する
予定)

各国指針等の基本的なポイント

- ウイルス等の感染症伝播の防止
 - 患者個人ばかりでなくパブリックヘルスの安全確保
- 規制は画一的に行うのではなく目的とする細胞・組織ごとにケースバイケース
- 医薬品としての有効性を評価できる指標を開発することが必要(あるいは、代替指標の開発)
- 革新的な医療技術の開発を促進

自己由来細胞を用いた細胞治療・再生医療



細胞組織利用製品の安全性に関わる因子： 自己細胞 vs. 他家細胞

	細胞由来の 感染リスク	製造工程由 来感染因子	工程由来 不純物	細胞の免 疫原性	細胞の異 常増殖等
自己由来 細胞	~0	+	+	~0	+
同種細胞	+	+	+	+	+
試験	ドナースク リーニング等	工程評価・ 出荷試験	工程評価・ 出荷試験		

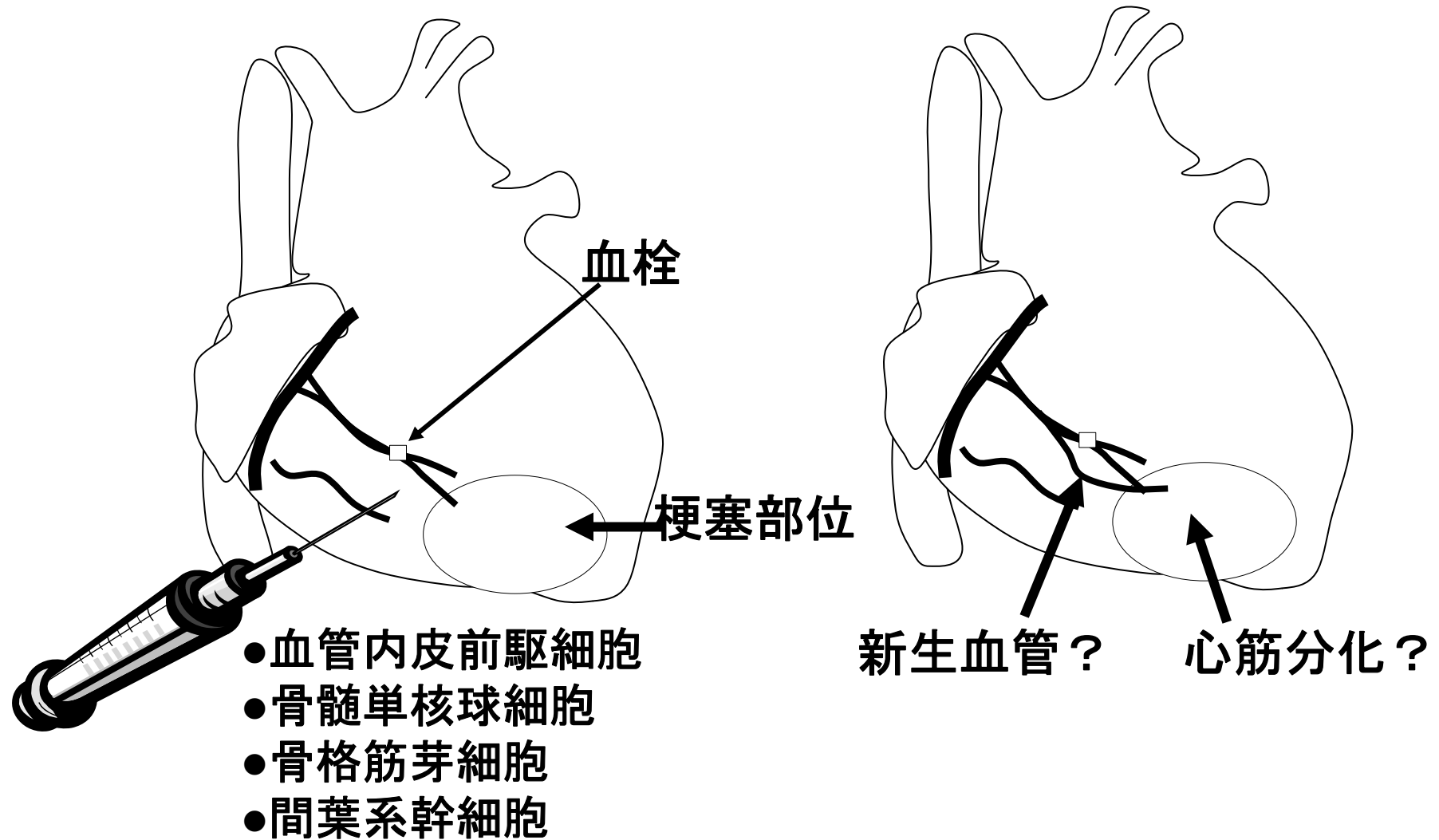
欧米のGL: 細胞由来のウイルスリスクが自己由来細胞と同種細胞(他者細胞)で異なる。
培養に用いる血清や添加剤由来の感染性因子や不純物による免疫原性についての
リスク評価の必要性。
適切な試験の必要性。

米国における細胞組織利用医薬品の開発状況

細胞	名称	供給源	対象疾患	2002年までに承認	2002年	2004年	2007年	開発企業
培養軟骨細胞	Carticel	自己	大腿骨関節丘損傷	1997年承認				Genzyme
軟骨細胞	NeoCart	自己	損傷したひざの関節軟骨	—	—	フェーズ I	?	Histogenic
培養皮膚(表皮)	Epicel	自己	熱傷	1988年承認				Genzyme
培養皮膚(真皮)	TransCyte	非自己	やけど	1997年承認				Advanced Bio Healing
培養皮膚	Apligraf	非自己(新生児包皮)	静脈性下肢潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍	1998年承認				Organogenesis
培養皮膚(真皮)	Dermagraft	非自己(新生児包皮)	糖尿病性下肢潰瘍、慢性潰瘍	2001年承認				Dermagraft
培養皮膚	OrCel	非自己	表皮水疱症、移植用皮膚採取部位	2001年承認				Ortec International
培養皮膚	CCS	非自己(新生児包皮)	やけど(皮膚提供部位の創傷治癒)	—	市販前申請	?	?	Ortec International
培養皮膚	VITRIX		糖尿病性下肢潰瘍	—	治験準備中	?	VICTO1?	Organogenesis
樹状細胞	Provenge	自己	前立腺がん	—	フェーズ III	?	?	Dendreon
樹状細胞	Mylovenge	自己	多発性骨髄腫	—	フェーズ II	?	?	Dendreon
樹状細胞	APC8024	自己	乳がん、卵巣がん、大腸がん	—	フェーズ I	?	?	Dendreon
神経細胞	NeuroCell-1PD	非自己(ブタ胎児)	パーキンソン病	—	フェーズ II	有効性見出せず	?	Genzyme
神経幹細胞	ReN001	非自己(胎児)	脳卒中	—	—	—	治験薬申請中	ReNeuron
ドーパミン産生細胞	Spheramine	ヒト網膜色素上皮細胞	パーキンソン病	—	—	—	フェーズ II	Shering
間葉系幹細胞	CardioCel	非自己(ヒト)	心筋梗塞	—	—	IND提出予定	?	Osiris Therapeutics
間葉系幹細胞	Chondrogen	非自己(ヒト)	骨関節修復	—	—	IND提出予定	治験中	Osiris Therapeutics
間葉系幹細胞	Osteocel		骨修復	—	—	—	治験中	Osiris Therapeutics
造血幹細胞	StemEx	臍帯血(ex vivo増幅)	血液がん	—	—	—	フェーズ I / II	Gamida Cell

IND=新薬臨床試験開始届

心筋梗塞の細胞治療

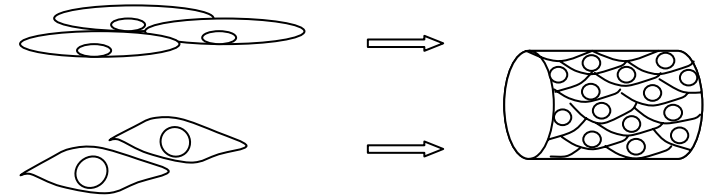


何が効いているのか？

投与した細胞が血管内皮細胞に分化

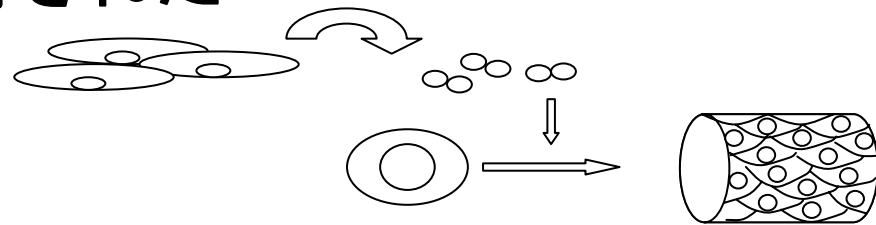
-血管内皮前駆細胞

-他の細胞が血管内皮細胞へ分化



有用性指標: 血管内皮細胞への分化能を持つ細胞の含量、増殖能

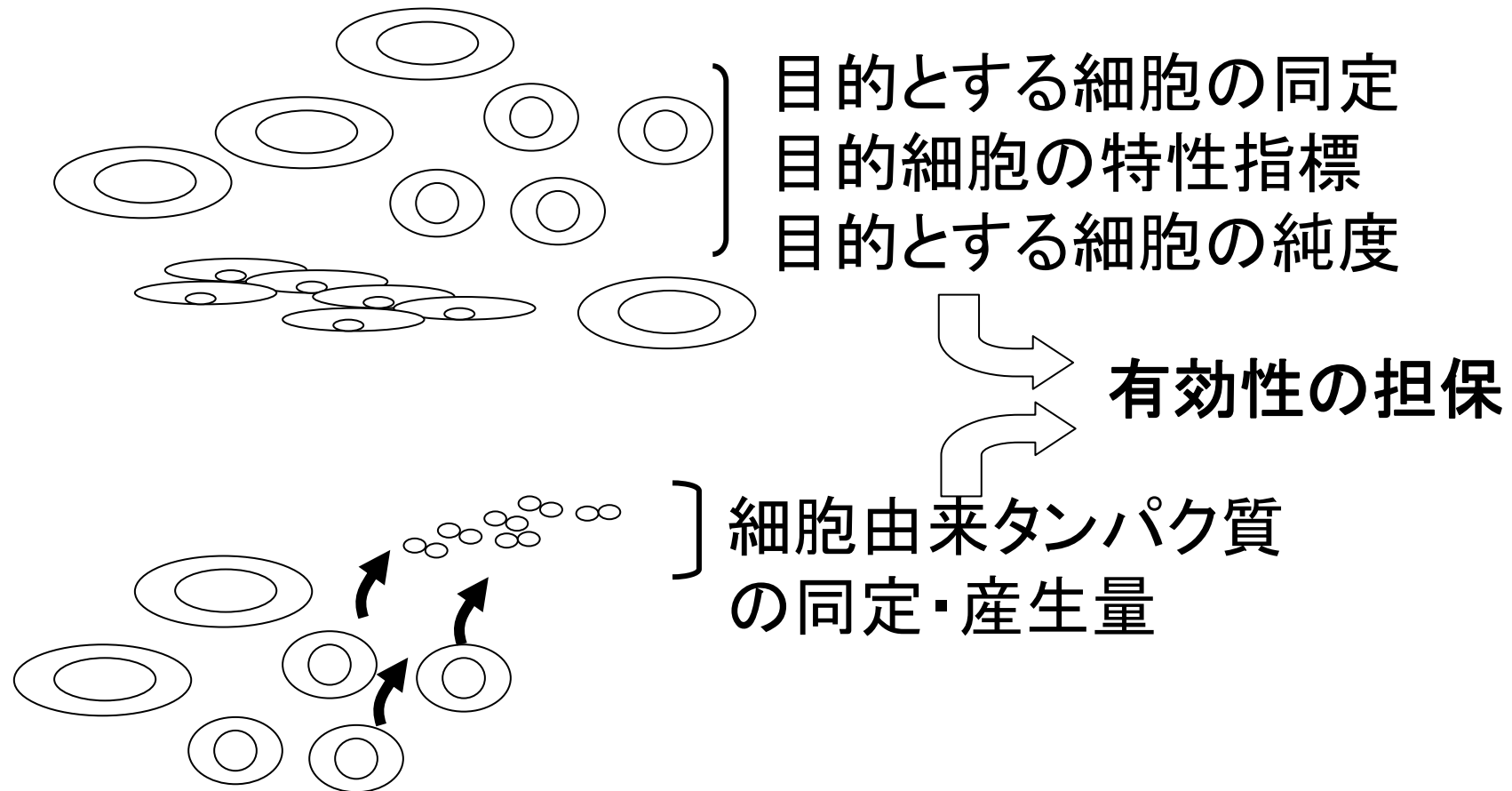
投与した細胞由来の増殖因子等の作用により心筋あるいは血管内皮細胞の分化が誘導された



有用性指標: 血管内皮細胞への分化誘導因子の産生能

何が効いているのか？

細胞治療では必ずしも単一な細胞集団を用いて治療を行うわけではない



各国指針等の基本的なポイント

- ウイルス等の感染症伝播の防止
 - 患者個人ばかりでなくパブリックヘルスの安全確保
- 規制は画一的に行うのではなく目的とする細胞・組織ごとにケースバイケース
- 医薬品としての有効性を評価できる指標を開発することが必要（あるいは、代替指標の開発）
- 革新的な医療技術の開発を促進

各国指針等の基本的なポイント

- ウイルス等の感染症伝播の防止
 - 患者個人ばかりでなくパブリックヘルスの安全確保
- 規制は画一的に行うのではなく目的とする細胞・組織ごとにケースバイケース
- 医薬品としての有効性を評価できる指標を開発することが必要(あるいは、代替指標の開発)
- 革新的な医療技術の開発を促進

細胞組織利用医薬品等に確認申請に関して公開されている審議議事録

- 薬事・食品衛生審議会薬事バイオテクノロジー部会 平成13年10月30日議事録
- 薬事・食品衛生審議会薬事バイオテクノロジー部会 平成14年3月5日議事録
- 薬事・食品衛生審議会薬事バイオテクノロジー部会 平成15年4月25日議事録
- 薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会 平成16年2月6日議事録
- 薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会平成18年4月12日議事録

一厚生労働省のホームページで公開

海外の細胞治療に関連する指針や通知

- Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. FDA/CBER, 1998.3.
- Suitability determination for donors of human cellular and tissue-based products. FDA/CBER, 97N-484S, 1999.9.30
- Guidance for reviewers: Instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy investigational new drug applications (IND). FDA Aug 2003
- Point-to-consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products. EMEM, CPMP/BWP/41450/98, 2001.5.31
- Point to consider on xenogenic cell therapy medicinal products. December 17 2003, EMEA

我が国における細胞治療薬に 関連する指針や通知

- 細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保について（医薬発第906号）
- 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方（医薬発第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（医薬発第1314号）
- 生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について（医薬発第052001号）
- 生物由来製品に関する感染症定期報告制度について（医薬発第051508号）

EUの細胞治療薬ガイドライン

-リスク評価基準

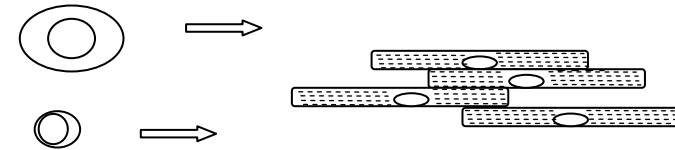
製品全体のリスクは次のような一般原則に基づいて評価

- 由来（自己由来細胞 vs. 同種細胞（他者細胞））
- 増殖能や分化能;
- 免疫反応を引き起こす可能性;
- どのような細胞加工を行うか（培養による増幅/活性化/遺伝子改変の有無);
- 投与方法（体外循環（e.g.人工肝臓）, 局所、全身投与);
- 投与期間（短期的な使用 vs. 長期にわたって生着);
- 他の医療用具や医薬品との混合使用・同様の製品についての臨床データや経験の有無

何が効いているのか？

- 投与した細胞が心筋に分化

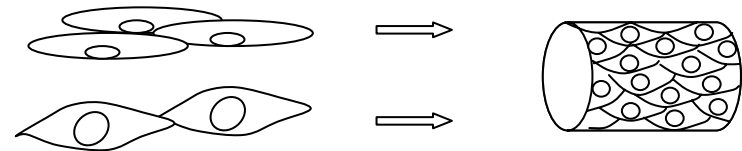
- 間葉系幹細胞から心筋への分化
- 骨格筋芽細胞から心筋への分化



有用性指標: 心筋へ分化能を持つ細胞の含量、心筋分化能

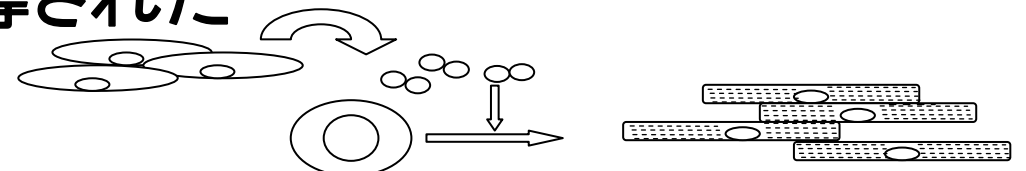
- 投与した細胞が血管細胞に分化

- 血管内皮前駆細胞
- 血管内皮細胞



有用性指標: 血管内皮への分化能を持つ細胞の含量、増殖能

- 投与した細胞由来の増殖因子等の作用により心筋あるいは血管内皮細胞の分化が誘導された



有用性指標: 血管内皮細胞への分化誘導因子の産生能

実用化された細胞治療薬(海外)2002

細胞	名称	供給源	対象疾患
培養皮膚(表皮)	Epithel	自己	熱傷
培養皮膚(真皮)	Dermagraft	非自己(新生児包皮由来)	糖尿病性下肢潰瘍、慢性潰瘍
培養皮膚	TransCyte	非自己	やけど
培養皮膚(表皮)	Apligraf	非自己(新生児包皮由来)	静脈性下肢潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍
培養皮膚	OrCel	非自己	表皮水疱症、移植用皮膚ドナー部位
培養皮膚	LifeSKIN	自己/非自己	熱傷等
培養軟骨細胞	Carticel	自己	大腿骨関節丘損傷
(臍帯血幹細胞移植)	CB- I		白血病