

「ヒト幹細胞加工製品の品質及び 安全性の確保について」

第18回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
の見直しに関する専門委員会

2012年5月09日

厚生労働省第23会議室

近畿大学薬学総合研究所長

早川 堯夫

再生医療研究や実用化推進を謳う行動原理

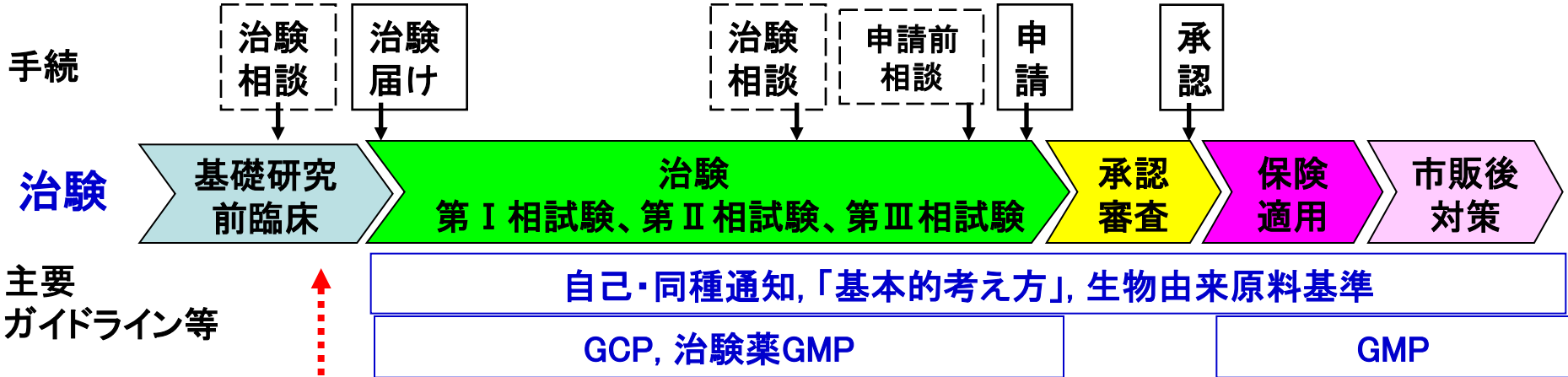
- 病に苦しむ患者さん (Patient)のため
- 未来において病をえる可能性のある国民 (People)のため
- 科学技術創造立国としての国民益 (Profit)に叶い
- 人類共通の資産の創出という平和的な国際貢献, 国際益, 即ち公衆衛生益 (Public Health)にも繋がる。

科学技術創造立国としての国民益

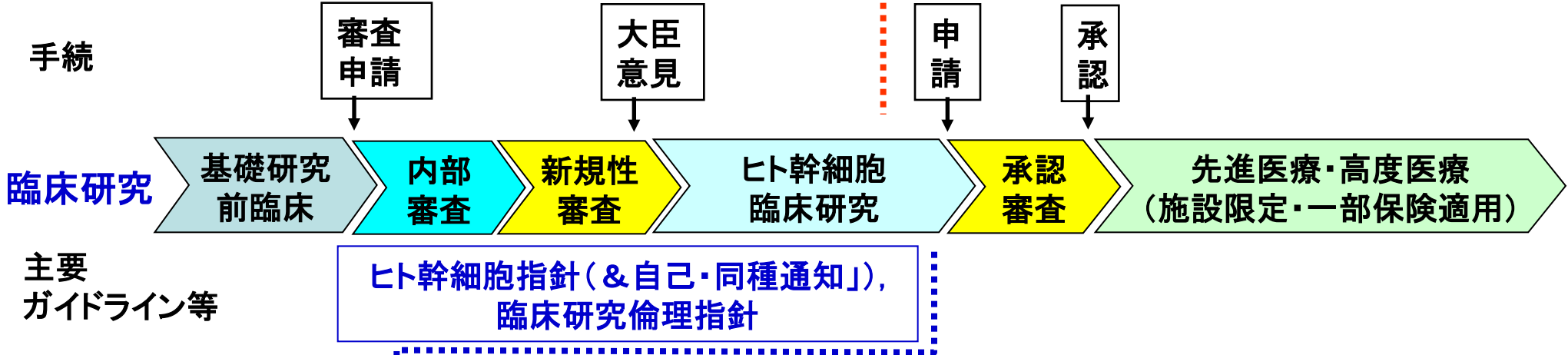
増大の一途をたどる医療費(税金、自己負担)は健康を守るために必要であるが、健康や関連産業の多くが欧米発の製品・技術・知財によりまかなわれているため、相当額の医療費及び関連費用が国外に流出し、彼の地での製品等の新規開発、拡大再生産の原資となっている。増大する一途のこの負のスパイラルの是正は、科学技術創造立国としての国民への保健衛生面や経済面での利益還元、産業の振興、財政危機の脱却、国際社会で相応の地位を占めるために緊喫の課題である。

細胞・組織利用医薬品等の開発から使用までの各種あり方

薬事戦略相談



スポンサーによる事業化



評価指針の整備は再生医療実用化推進の 水先案内、牽引力、推進力となる(1)

- 基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにとっても再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するために必要不可欠である。
- 製品の由来や種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切な技術的要件、評価基準の提示は、製品の開発や評価をケースバイケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させる必須要件である。
- わが国発の新規細胞基材、製造関連資材、新規製造方法、新規適用法に対する規制環境整備は、わが国が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するための必須要件である。規制整備の面からも欧米を上回るスピードで実用化する牽引力とし、国際的優位性を確保しようとするものである。

■「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

(平成18年7月3日、全部改正平成22年11月1日、厚生労働省告示第380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」

(厚生省医薬安全局長通知平成12年12月26日医薬発第1314号別添1, 一部改訂平成19年3月30日薬食発0330030号)

■「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」

(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発0327025号, 平成20年3月27日)

■「ヒト(自己)由来細胞・細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」

(平成20年2月8日薬食発第0208003号)

■「ヒト(同種)由来細胞・細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」

(平成20年9月12日薬食発第0912006号)

ヒト(自己・同種)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

第1章 総則

第1 目的

第2 定義

第2章 製造方法

第1 原材料と製造関連物質

- 1 目的とする細胞・組織について
- 2 目的とする細胞・組織以外の
原材料及び製造関連物質

第2 製造工程

- 1 ロット構成の有無とロットの規定
- 2 製造方法
- 3 加工した細胞の特性解析
- 4 最終製品の形態、包装
- 5 製造方法の恒常性
- 6 製造方法の変更

第3 最終製品の品質管理

1 総論

2 最終製品の品質管理法

第3章 細胞・組織加工医薬品等の 安定性

第4章 細胞・組織加工医薬品等の 非臨床安全性試験

第5章 細胞・組織加工医薬品等の 効力又は性能を裏付ける試験

第6章 細胞・組織加工医薬品等の 体内動態

第7章 臨床試験

ヒト細胞・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号別添2 (2000・12・12)

ヒト(自己)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

薬食発第0208003号 (2008・3・27)

下記細胞由来の加工医薬品等の品質及び
安全性の確保に関する指針案:

- ヒト(自己)人工多能性幹細胞
- ヒト(自己)体性幹細胞

ヒト(同種)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

薬食発第0912006号 (2008・9・12)

下記細胞由来の加工医薬品等の品質及び
安全性の確保に関する指針案:

- ヒト胚性幹細胞(ES細胞)
- ヒト(同種)人工多能性幹細胞
- ヒト(同種)体性幹細胞

ヒト(自己/同種)幹細胞加工医薬品等の品質 及び安全性の確保に関する指針(案)

- ヒト自己及び同種由来幹細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定める。
- 製造方法、細胞の種類及び特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である

ヒト(自己/同種)幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)

- 承認申請及び治験開始(FIM)を念頭においたもの。治験開始時は、ヒトへの適用により支障となる品質、安全性上の問題があるか否か、臨床で得られた所見との関係性を照合できる程度の品質特性把握と一定範囲の品質の恒常性が確保されているかを確認する。その趣旨を踏まえて、基本的な技術要件のうち治験開始までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にしている

(少数検体モデルによる限定的試験や暫定規格の設定など)

ヒト(自己・同種)幹細胞加工医薬品等の品質 及び安全性の確保に関する指針(案)

治験開始に当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの評価の際には、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」との「リスクの大小」を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で「患者の自己決定権」に委ねるという視点を持つことも重要である。

ヒト(自己・同種)幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案)

本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一(最高)水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

For the Patients
Think , Do and Justify it!
Case by Case Approach!
Sound Science
Flexibility
Common Sense

製造方法・品質試験・評価・管理

- 各段階の細胞（原材料、中間製品、最終製品）の特性解析、特性指標の把握、適格性（自己と同種の違い）
- その他の原材料、製造関連物質の適格性と品質管理（特に生物由来物質、複合製品の非細胞・組織成分等）
- 微生物、とくにウイルス安全性
- 製造工程の妥当性、一定性
- 目的細胞/純度/均質性/力価等の恒常的確保
- 安定性（貯法・有効期限設定、凍結/解凍、運搬する場合等）
- 製品レベルと製法レベルでの適切な組合せによる品質管理

原材料としての細胞の生物学的構造・機能の特徴例

例えば以下の指標から適宜選択その理由を示す。実際に用いる重要細胞特性指標を定める。

- 形態学的特徴
- 増殖特性
- 生化学的指標
- 免疫学的指標
- 特徴的産生物質
- HLAタイピング(同種)
- その他適切な遺伝型又は表現型

□ 網羅的解析

- 1) CGHゲノム、2) エピジェネティクス(DNAメチル化)、3) RNA、4) 糖鎖に関してアレイやチップ、糖鎖プロファイリング法等を用いた解析が有用な場合もある

細胞加工医薬品等の品質確保方策全体を構成する要素

製造工程レベル

製品レベル

- ・原材料や添加剤などの品質管理
- ・プロセス評価/検証
- ・工程内管理試験
- ・中間製品評価

細胞特性・機能解析
品質評価

項目:分析法

規格・試験方法

項目:分析法

安定性試験

GMP

品質に関連する非臨床/臨床試験
の評価

品質の恒常性

分析法

最終製品の品質評価の考え方

- 対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なる
- 無菌性やマイコプラズマの否定など必須なものを除き、少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図る
- 治験開始するに当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否か

最終製品の規格及び試験方法例：MCP項目（青字）

- (1)細胞数並びに生存率 * 暫定規格値
- (2)確認試験：重要細胞特性指標を選択
- (3)細胞の純度試験 * 暫定規格値
- (4)細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験 * 暫定規格値：
安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合
- (5)製造工程由来不純物試験 * 暫定規格値： 存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質
- (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- (7)エンドトキシン試験
- (8)ウイルス試験
- (9)効能試験 * 暫定規格値
- (10)力価試験 * 暫定規格値：特定の生理活性物質が効能又は効果の本質
- (11)力学的適合性試験 * 暫定規格値：一定の力学的強度を必要とする製品

製品の安定性

- 最終製品や重要中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにする
- 凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認する
- 製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにする
- 製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない

非臨床安全性試験

- 製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能で、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro*試験を実施
- 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価
- 安全性評価は相対的なもの。細胞の種類・特性、適用法、適用量、適用部位、対象疾患、施術者の専門性、適切な安全性対策、有効性、臨床的意義等に依る

非臨床安全性評価の留意点

- 培養期間を超えて培養した細胞が目的外の形質転換や異常増殖を起こしていないことを明らかにする
- 必要に応じ、製品が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の生体への影響を考察
- 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察
- 製品の種類に応じて、異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察
- 望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察
- 良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性

非臨床有効性評価の留意点

- 技術的に可能で、科学的に合理的な範囲で、実験動物や細胞等を用いて、期待される効果や体内動態等を検討。POCを示す
- 適切な製品モデル/疾患モデル動物の合理的活用
- 当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、治験開始段階では、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない

細胞種別MCPはその特性に基づき考慮

- 自己と同種
- 体性幹細胞：生体内での機能を期待する細胞への分化能を有するが、多系統への分化能を指しているわけではない
- iPS(様)細胞：ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化(脱分化)して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞(少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞)に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう
- ES細胞：ヒト胚から採取された細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、胚でないもののうち、多能性(内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質をいう。)を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう

同種由来細胞を用いる場合の追加事項

- 自己由来細胞製品との相違点

■ 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

- 免疫適合性(HLAタイピング)等の考慮
- より厳密なドナーの選択基準、適格性の明確化と妥当性
- 株化細胞の使用(加工の中に細胞の株化を追加:株化細胞に関する記述は製造工程の項で)

■ ドナーに関する記録

- 安全性確保上必要な情報が確認できるよう記録の整備、保管

■ 最終製品のウイルス試験

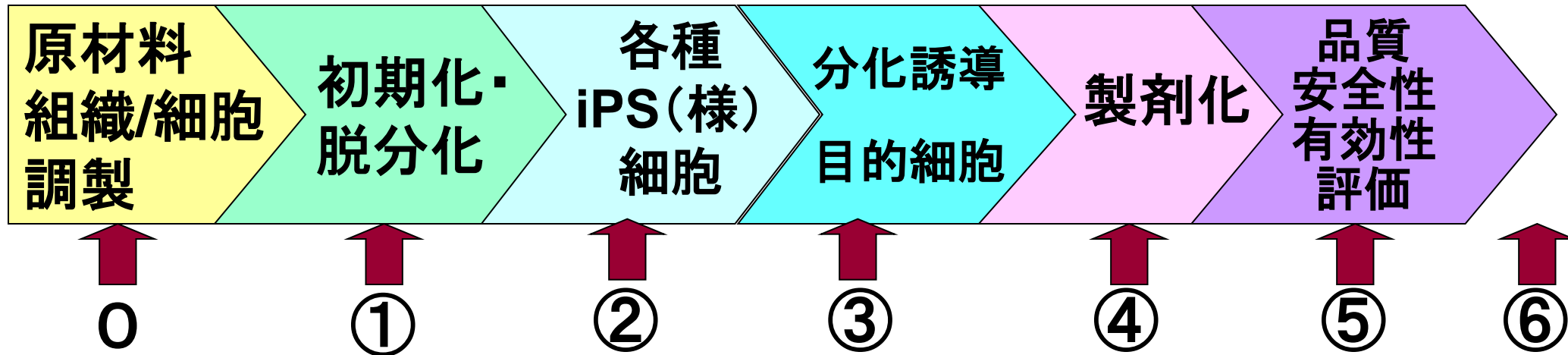
- バンク化されておらず、ウィンドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV等を製造工程中に増殖させる可能性のある細胞を用いる際には、中間製品、最終製品等についてもウイルス等の存在を否定する適切な試験を実施する。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかもしれないが、可能な限り上流で対処

ヒト(同種)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

目的とする細胞・組織について ドナーの選択基準、適格性

- 年齢、性別、民族学的特徴、遺伝的特徴、病歴、健康状態、各種感染症に関する検査、免疫適合性等の考慮
- ドナー選択基準、適格性基準の明確化と妥当性の説明
- B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19感染症の問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)
- 必要に応じたサイトメガロウイルス、EBウイルス、西ナイルウイルス検査
- 既往歴、問診等より適格性を判断
 - ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
 - ・敗血症及びその疑い
 - ・悪性腫瘍
 - ・重篤な代謝、内分泌疾患
 - ・膠原病、血液疾患、肝疾患
 - ・認知症(伝達性海綿状脳症及びその疑いのあるもの)
 - ・輸血、移植医療を受けた経験の有無等も加味する

iPS(様)細胞由来製品等の製造、評価のMCP



- ①初期化／脱分化(遺伝子導入もしくは今後開発されるかも知れない別の手法X)
- ①増殖因子等による培養、細胞大量培養
- ②細胞株樹立、細胞のバンク化、品質維持・管理、安定供給、細胞大量培養
- ②初期化/脱分化細胞[iPS(様)細胞]の特性解析 (identity, purity, potency), 安定性, 安全性 等
- ③目的細胞への確実な分化誘導条件(分化誘導剤、培地、培養条件等)
- ③分化した目的細胞の特性解析(特異的細胞マーカー、細胞の不均一性・純度、造腫瘍性等を含む)
- ④目的細胞の製剤化、非細胞成分との組み合わせ等
- ⑤目的製品の安定性を含む品質特性解析、非臨床/臨床試験による安全性・有効性評価(臨床研究 vs 治験)、安全性上の関心事:超培養期間培養細胞における目的外の形質転換・異常増殖、安全性薬理、異所性の組織形成、免疫反応、腫瘍形成及びがん化
- ⑥製造販売承認後の品質管理、安全性モニター等

iPS細胞の再生医療での活用の仕方

- iPS(様)細胞は素材として無限の可能性(手段)を提供するが、再生医療においては、治療(目的)から発想する考え方、アプローチが肝要、どのような疾患を対象に、どのような製品を開発するかが第一義的課題。
- 再生医療への応用にあたっては、初期化の程度や特定iPS細胞の標準化に必ずしも拘泥する必要はない。全ての製品のもとが、単一のiPS細胞である必要性はない。ある個別の製品に対して、素材として適切なiPS(様)細胞があれば、それで良い。

iPS細胞の再生医療での活用の仕方

- ある特定の治療(目的)に叶う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な素材としてiPS(様)細胞が位置づけられることが重要。
どの細胞から、どの手段で、どの程度初期化したiPS(様)細胞を得て、どの分化誘導で、どの細胞を経て、目的細胞に至るかが、各開発研究者の挑戦課題。
- 製品製造における最も理想的なベースキャンプは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、目的細胞に適切に分化できる細胞(バンク)や中間細胞株である。

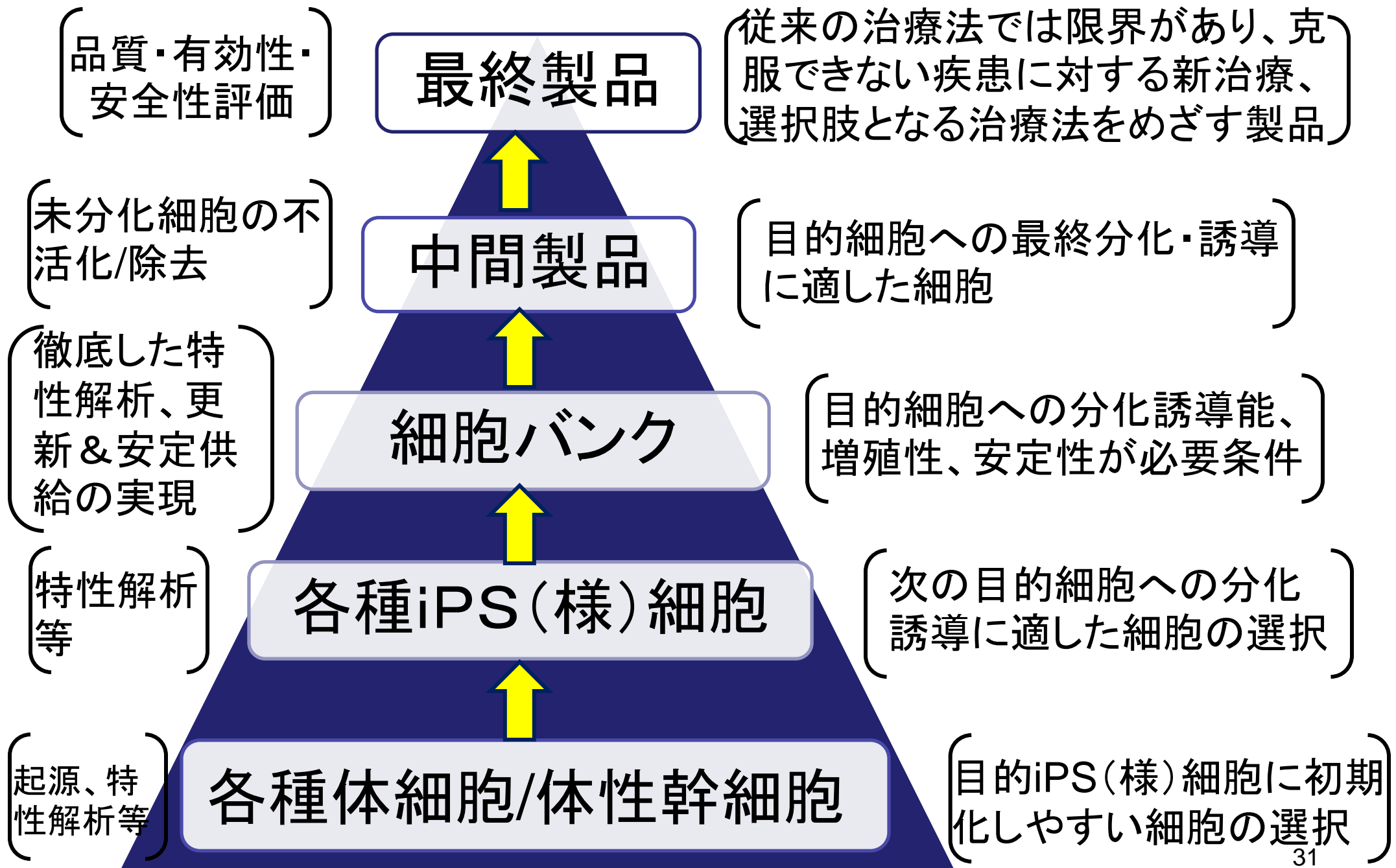
ヒト(自己/同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質
及び安全性の確保に関する指針(案)から抜粋
本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

1 「ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。

2 「ヒト人工多能性幹細胞様細胞(iPS様細胞)」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞に分化する性質を有し、自己複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものを指す。

細胞バンク

- 製品製造における最も理想的なベースキャンブは、十分に解析され、安定で、増殖性を有し、更新も、安定供給も可能で、目的細胞に適切に分化できる細胞(バンク)や中間細胞株である。
- 作製方法
- 特性解析
- 保存・維持・管理方法
- 更新方法
- その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示す



ヒトES細胞加工製品指針(案)

原材料に特有な有効性・安全上の留意点

1. ヒトES細胞株の樹立(及び分配/使用)

①取り扱い:

文科省ヒトES細胞樹立指針 ⇒ 治療法/医薬品開発の基礎的研究
本指針 ⇒ 治療法/医薬品開発という出口からみた留意事項提示

②品質上の問題(当面はES細胞由来分化細胞を出発原料とする):

分化細胞株樹立までの不妊治療・基礎的研究の段階でのGTP/GMP準拠は困難
個人情報保護 ⇒ 原材料となる細胞について十分なドナー情報が得られない

2. 製品の造腫瘍性・意図しない分化

…未分化細胞の残存・製造工程中の細胞の脱分化 ⇒ 検出・除去

3. ヒトES細胞加工製品の品質の恒常性

ES細胞由来の分化細胞株・中間細胞株の樹立と徹底した品質特性解析・管理
⇒ 製造工程の一定性・恒常性確保 ⇒ 最終製品の品質・安全性

ウイルス安全性MCP

- 自己由来、同種由来細胞別のウイルス
チェックリスト
- 製造関連物質でのウイルスチェック
「生物由来原料基準」(H17年厚生労働省 告示第177号)適合
- 細胞バンク・中間製品段階でのウイルス
試験
- (最終製品ウイルス試験)

造腫瘍性

- 体性幹細胞由来製品には一般に造腫瘍性試験は必要ない
- ES/iPS細胞におけるテラトーマ形成は「細胞特性」。バンクとした場合は、大幅な変動があってはならない
- ES/iPS細胞由来製品における問題の一つは残存未分化細胞 & 増殖性形質転換細胞の混在。「品質問題」 vs 「安全性問題」
- これらの混在(細胞・量)の検出は、qRT-PCR, FC, 超培養期間培養細胞における増殖曲線、目的外の形質転換。「品質問題」
- ES/iPS細胞由来製品であっても、免疫不全動物を用いた試験実施の必要性の有無は、製品の純化度、製品の形状、移植部位におけるがん発生の確率、事後処置・対策等を勘案する
- 試験に際しては、臨床投与(過)量、移植法、移植部位で腫瘍形成(良性／悪性)、がん化を検査。異所性組織形成の同時評価？
- 造腫瘍性の発現は試験条件下での細胞製品の特性を表現しているが、免疫状態等の異なるヒトでのリスク(がん化)と同義ではない
- リスク評価及び結果の運用については、細胞の種類・特性、臨床目的、対象疾患、患者のリスク、ベネフィット等を勘案する

抗原性

- 細胞自体の問題では、自己は一般的に考慮外。同種は原材料の特性指標としてのHLAタイピングの必要性はあるが、臨床適用時の免疫抑制剤併用との兼ね合いを考慮した際、抗原性評価をどう位置づけるか
- 試験動物を用いた抗原性評価は一般に意義なし
- 細胞培養時におけるフィーダー細胞や培地成分による細胞への動物抗原の発現が懸念される。培養法改良で対処するのが最善だが、糖鎖解析などでの現状把握が重要
- 製造工程由来不純物に由来する抗原性問題は製法の改善、品質コントロールで対処するのが最善

再生・細胞医療製品評価で考慮すべき特殊事情

- 未知・未経験の要素が多く揺籃期にあるが、将来が期待される先端医療であり、育てる必要があること
- 現状の対象疾病の多くが、希少、重篤、QOLの顕著な低下、代替治療法に乏しいものであること
- 製品のLife Cycle を通した高度な医療専門家の介在と移植する製品の品質・形状が組織移植等に経験の深い専門家により確認可能な場合も少なからずあること等、従来製品とは異なる特殊な評価のアプローチが必要
- これらの点を踏まえ、製品や治療のリスク・ベネフィットをケースバイケースで総合的に判断する中で、リスク・ベネフィット概念が明確で、かつ共有されていること

リスク・ベネフィット概念(個人的見解)1

- 患者さんは重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できず、また時間の経過による悪化というきわめて大きなリスクを背負っている。どんな形、程度でも回避・軽減できればベネフィットである。
- 製品等のリスクは対象疾患等との関係で大小が評価されるべき相対的なものであり、対応如何では軽減する。
- 原材料、製法及び製品自体から明らかに想定されるリスクは現在の学問・技術を駆使して可能な限り排除することは前提であるが、科学的関心から製品のリスク自体を問うと際限がない。ケースバイケースでそれぞれの相対的リスクやリスク軽減を明確にして製品や医療技術をリスク評価すべきである。

リスク・ベネフィット概念(個人的見解)2

- 医療(患者さん)に焦点をあてた科学的合理性に基づき、患者さんの持つリスクと、製品や医療技術のもつ相対的なリスクを勘案した総合的なリスク評価が必要である。
- 何よりも、新規療法はヒトでやってみなければわからない。
- 治療しないことのリスク、すなわち「患者さんが新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」と適用することのリスクの大きさを勘案し、すべての情報を開示して徹底的に説明した上で、患者さんの自己決定権に委ねる視点が重要

公衆衛生上の視点 vs 個別型医療の視点1

[公衆衛生上の視点]: 薬事法の根底となる概念

- ◆ 品質・有効性・安全性確保を含めて薬事法の根底となる概念は基本的には公衆衛生上の視点に基づいていると思われる。
- ◆ すなわち、製造販売承認後には大勢の顔の見えない患者さんに適用されても効能・効果的には普遍性があり、安全性面では問題を最少限度に止めることを想定した評価のあり方、考え方を採用していると思われる。
- ◆ 例えば治験データは代表的予測例にすぎない。したがってより多くの患者さんに対しより確実な予測を可能にするには厳密な信頼性保証が必要である。
- ◆ 品質規格の厳密な設定や恒常性確保が強調されるのは、治験で評価された安全性・有効性を品質として継続的に担保していくためである。

個別型医療の課題 vs 公衆衛生上の課題2

[個別型医療の視点]: 当面の再生・細胞医療の試行例の多く

- ◆ 重篤な疾患、希少疾病等が対象でかつ少数例に対して、きわめて高度な専門医が、直接患者さんに向き合い、その症状を診ながら先端的治療を施そうとするまさに個別型医療である。
- ◆ 研究・治験の実施が患者さんに治療結果として直接反映する。
- ◆ 製品は小規模な個別生産が多く、試料は少量できわめて貴重。細胞の採取と移植は専門医が行う医療行為であり、製品の品質については専門医が最もすぐれた判定者であることも多い。
- ◆ 欧米では患者さん本位に立つ様々な対処法を整備。
- ◆ わが国でも従来の公衆衛生上の視点からみた厳密な踏襲ではない柔軟なアプローチ、評価法、保険・補償制度を検討すべき。
- ◆ 患者さんの現状を少しでも救済するとの考え、新たな選択肢提供の考え、その蓄積が次の進歩・発展への足掛かりになるとの見方で支援すべきと考える。
- ◆ 従来と同じ要件充足を求めるなら、支援体制の充実が必要

相対的リスクと特徴から合理的試験の内容・程度・評価を考える 患者さんのリスク (疾患というリスク及び時間経過に伴い増大するリスク)

VS

製品及び適用技術のリスク

[下記の各要素、特にリスク軽減要素・対策を総合的に勘案:リスクを相対化]

- **対象疾患** (重篤度、緊急度、希少性、QOL損失度等)
- **患者数** (限定的であれば直接顔が見える治療となる。臨床研究・治験がそのまま治療)
- **ウイルス等感染性物質** (原材料細胞は可及的上流で制御、脱動物資材の使用)
- **原材料たる細胞の種類・特性** (自己/同種、分化細胞/複機能性/多機能性)
- **製品の種類・特性** (自己/同種、未分化細胞の残存、生理活性物質分泌能、安定性)
- **適用法、適用量、適用部位** (局所/全身、細胞数、シート/構造物、腫瘍形成環境)
- **採取・移植・治療施設と従事者の専門性** (高度であるほどリスク軽減効果大)
- **適用後の適切な安全性対策** (副作用や健康被害への適切な対応策を前提に適用)
- **有効性** (顕著な有効性が大きくリスクを上回ることによる有用性)
- **ベネフィット** (重篤・緊急・QOL損失の進行停止、治療の選択肢増大も臨床的意義あり)
評価試験等にかかる時間、労力、コスト、科学的意義からみた合理性も勘案

実用化/産業化推進への臨床研究の役割

- 臨床研究の充実が実用化/産業化推進の鍵
- 実用化を標榜するならば、既存の治療方法との比較で、保健医療上の必要性、予測される有効性・安全性、実現性、経済性などを勘案した適切な製品候補の選択、治療目的の設定等、研究対象の的を絞るべき。(実用化の名分を掲げながら出口への可能性が乏しい研究や評価を伴わぬ臨床利用は倫理面、経済面、資源面等で問題があり不適切)
- 臨床研究・治験がシームレスとなるような共通の技術要件、評価基準の整備、学・産・官連携研究開発体制の構築、及び医薬品等としての評価に繋がるデータのアウトプットが重要
- 臨床研究の場合、高度・先進医療技術応用、医師主導型治験、企業主導型製品開発や技術移転に繋がるのが肝要
- 企業との対話と、その気にさせるシーズ、知財の提供

評価指針の整備は再生医療実用化推進の 水先案内、牽引力、推進力となる(2)

- 現行規制の違いを崩さず、乗り越え、切れ目のない移行を可能にするには、共通のプラットフォーム作り、全製品に最低の必須・共通の要件や基準・評価技術(ミニマムコンセンサスパッケージ)の作成が肝要である
- 加えて製品の種類、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ方策に関する検討も重要である
- 関係者間の認識、解釈、運用の共有化(MCP)
- これらがわが国の再生医療実用化の水先案内、牽引力、推進力となることに期待

ミニマム・コンセンサス・パッケージ + ケース別(製品の特徴、臨床適応、開発段階、経験等に基づく)上乘せ方策は、再生医療実用化を効率的、効果的、合理的に加速する

研究者・医師主導

企業主導／薬事規制

上市

市販後調査

臨床研究

治験

承認申請



基礎研究

Phase III

承認審査

Phase II

Phase I

製販承認

ヒト幹細胞臨床研究

検討課題

製品の種類、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ評価方策

ミニマム・コンセンサス・パッケージ
(最低限の必須・共通の要件や基準、評価技術)
(学・産・官が共通のプラットフォームとして活用)