



平成24年12月14日

再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会

海外における再生医療／細胞・組織加工製品の
品質・有効性・安全性に関する規制の考え方
—彼らのプリンシプル—

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
佐藤 陽治

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」 海外規制動向調査（平成21～22年度）



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

最も印象に残った言葉



Paul-Ehrlich-Institut



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé



“If in doubt, return to principles.”
「迷ったら、プリンシプル(原則)に戻りなさい」

—ある元FDA高官—



FDAの使命

FDA is responsible for protecting the public health by assuring the safety, efficacy and security of human and veterinary drugs, biological products, medical devices, our nation's food supply, cosmetics, and products that emit radiation.

FDAは、ヒトおよび動物の医薬品、生物薬品、医療機器、国内食品供給、化粧品および放射線を発する製品の安全性、有効性および治安を確保することにより、公衆衛生を担うことを責務とする。



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMAの使命

The mission of the European Medicines Agency is to foster scientific excellence in the evaluation and supervision of medicines, for the benefit of public and animal health.

欧州医薬品庁の使命は、公衆衛生および動物衛生に資するために、医薬品の評価と監視における先端的な科学知識を醸成することである。

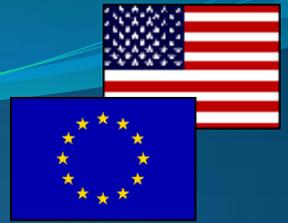


Public Health

—benefits/risks for the population—



<http://www.fda.gov/Safety/SafetyofSpecificProducts/ucm180538.htm>



Public Health

—benefits/risks for the population—

I. 規制のプリンシプル(原則)

II. 規制の枠組み

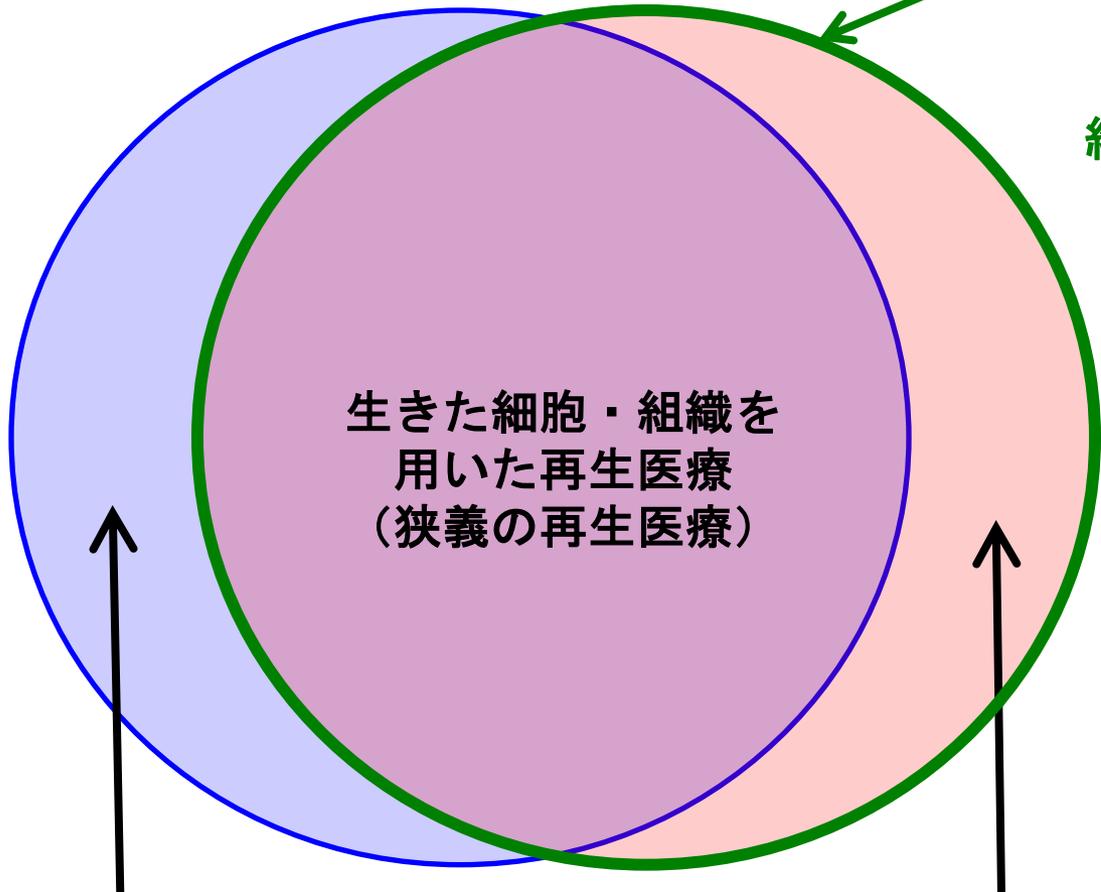


パブリックヘルスの保護

リスクベースアプローチ

再生医療

細胞治療



細胞・組織加工製品

加工(培養・活性化・分化誘導)など

あり

なし

細胞・組織 (輸血・移植)

細胞・組織利用製品(細胞調製品)

生きた細胞を使わない再生医療
(例：細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を
活性化／分化させることによる組織再生)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療
(例：がん細胞免疫療法)



規制の原則: リスクベースアプローチ

- 米国 : Docket Number 97N-0068
- EU : Directive 2001/83/EC Annex I Part IV

「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

事後的な安全対策ではなく、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ方法

注: ここで言う「リスク」…ある目的(有効性・安全性など)の達成の阻害要因

日米欧医薬品規制調和会議(ICH)
品質リスクマネジメント・ガイダンス(Q9)でも採用(2005年)
= 今日では医薬品規制の一般的な原則

細胞・組織加工製品の多様性(「自己由来」「皮膚」製品に限定)

製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根幹由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要

細胞・組織加工製品のリスク因子とリスク

開発段階早期から、**製品ごと**にリスク因子を科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要

- 各リスクに複数の因子
- 1対1には対応しない

リスク因子の程度で単純に「高リスク製品」vs.「低リスク製品」とは区切れない

リスク因子(例)

リスク(例)

- 細胞・組織の由来(自己 vs. 同種)
- 増殖能・分化能
- 免疫反応の惹起(標的または作用主体として)
- 細胞の加工の程度
(培養・活性化・遺伝子導入など)
- 非細胞成分や生理活性物質との複合化
- 投与方法・投与部位(局所 vs. 全身)
- 投与期間(短期 vs. 長期、単回 vs. 頻回)
- 同様の製品に関する臨床データや経験の有無

- 感染症の伝搬
(ウイルス、細菌、真菌)
- 好ましくない免疫反応
- 腫瘍形成
- 細胞特性の意図しない変化
- 好ましくない体内分布

GMP (Good Manufacturing Practice) に関する世間の大きな誤解

「GMPグレードの細胞培養施設(CPC)」
「GMPグレードの細胞培養装置」
「GMPグレードの試薬」etc.

・・・最終製品が特定されていない段階では在りえない！

GMP: 承認された医薬品および原薬について、その品質規格を満たした製品を、恒常的に製造し、その有効性・安全性を担保する体系

=個々の製品を製造する①設備・機器、②原材料、③基準・手順、④作業員・管理者により異なるため、細胞・組織加工製品では通常、品目ごと(&製造所ごと)の承認要件になっている。



そもそも、細胞・組織加工製品は、個々の製品に関してリスクベースでの評価が原則

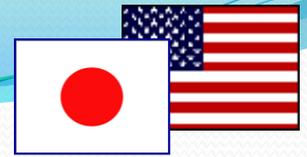


Public Health

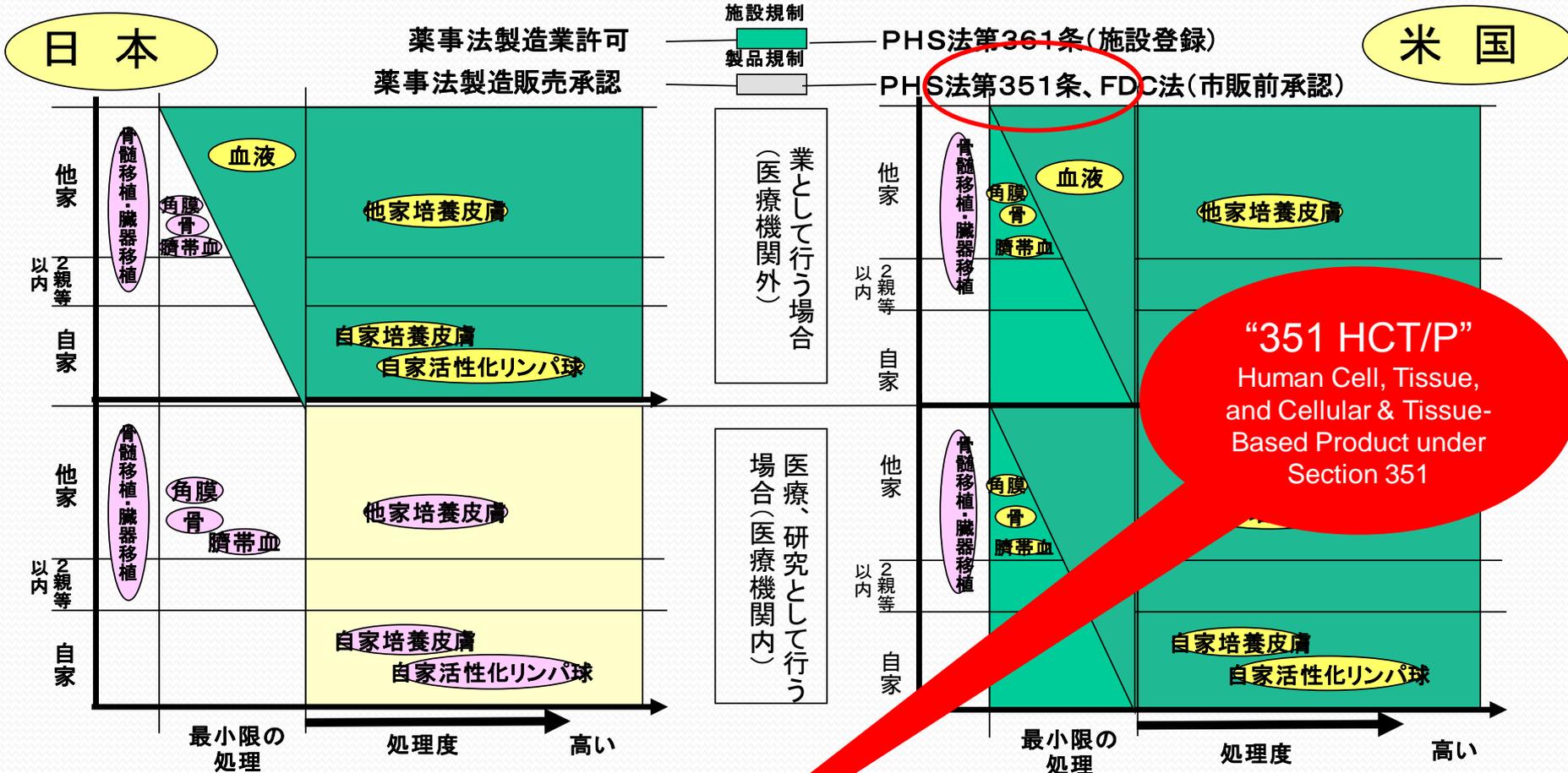
—benefits/risks for the population—

I. 規制のプリンシプル(原則)

II. 規制の枠組み



規制の日米比較



“351 HCT/P”
Human Cell, Tissue, and Cellular & Tissue-Based Product under Section 351

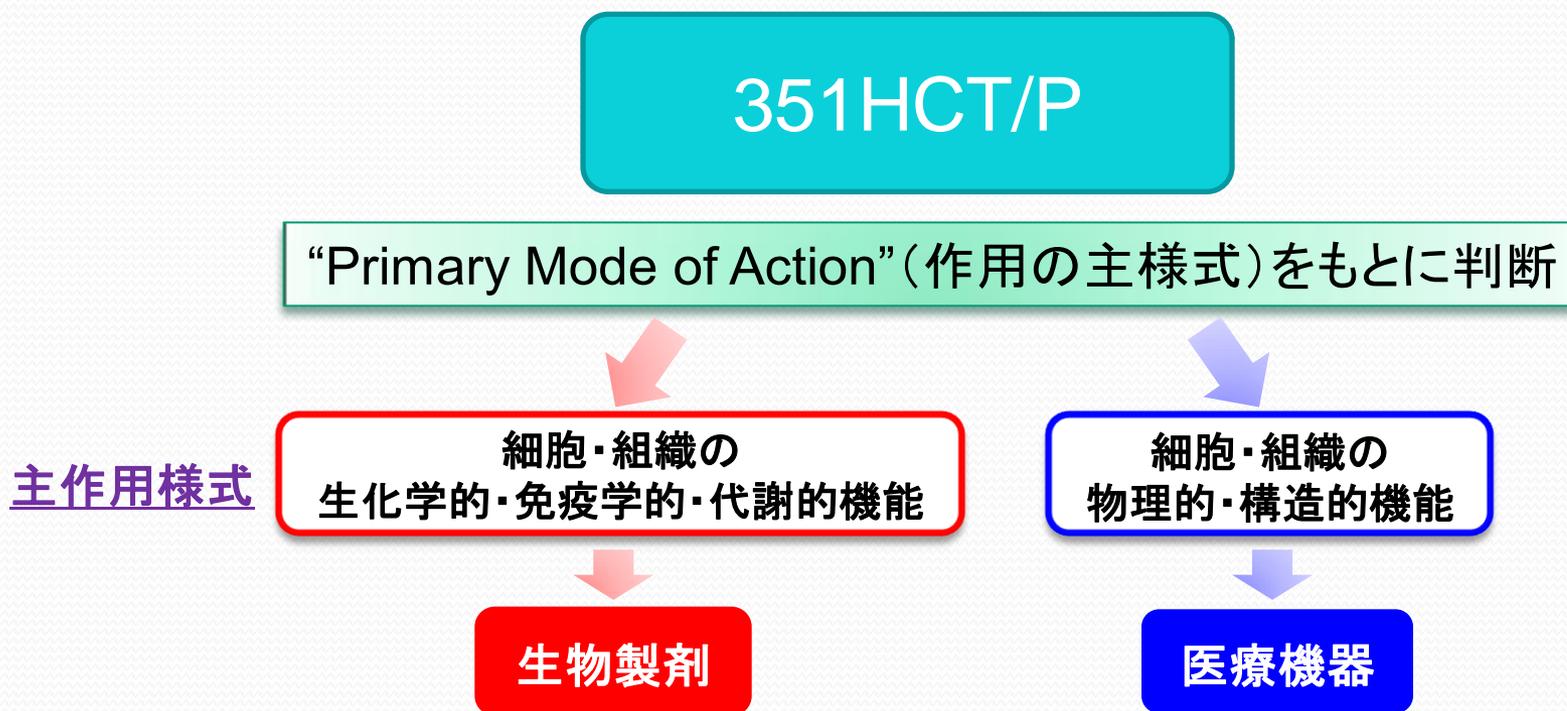
日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときの製造業許可が必要(医療、研究として行う場合は規制はない)。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品等として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

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。



細胞・組織加工製品

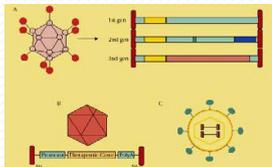
351HCT/Pは、生物製剤？医療機器？





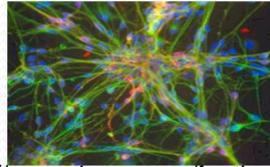
ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product (先端医療医薬品)は、「医薬品」としての扱い

遺伝子治療薬



www.heartandmetabolism.org

体細胞治療薬



<http://www.cirm.ca.gov/for-the-public>

組織工学製品



www.biomed.brown.edu

生化学的・免疫学的・代謝的機能

物理的・構造的機能

▶ 生きた細胞を含む(自己/同種/異種)

かつ

▶ 細胞・組織に「実質的加工」(Substantial Manipulation)
(機能・特性の改変...例:培養、活性化、機器・足場との複合化)

または

▶ 非相同的使用 (Non-Homologous Use)

(ドナーでの基本機能と異なる機能を期待する場合...例:骨髄間葉系幹細胞による軟骨再生)



細胞・組織加工製品(351HCT/P)の開発から使用まで

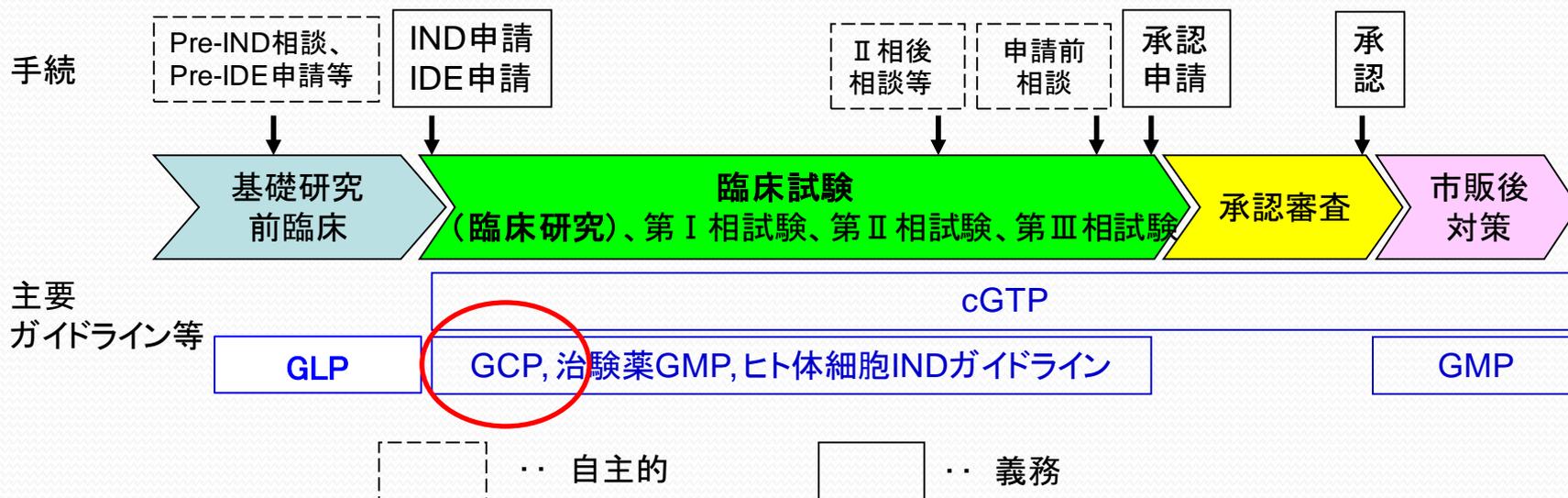
製品の多様性(材料、製造工程、最終製品の形態・使用法)

製品ごとのリスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が原則

“Risk-Based Approach”

重要: 専門家との開発初期段階からのコミュニケーション

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)ともに利用可能な相談制度

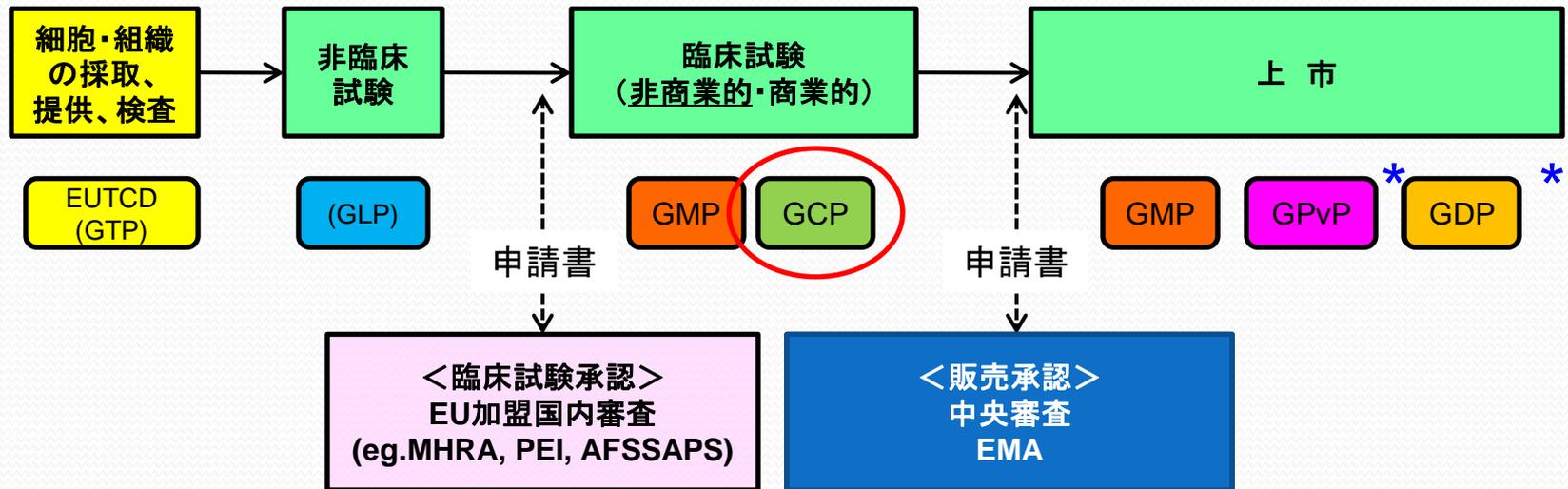




先端医療医薬品(ATMP)の開発から使用まで

原則：“Risk-Based Approach”

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)
ともに利用可能な相談制度



*ATMPの市販後安全対策として、

- トレーサビリティの確保(患者から製品・材料・ドナーまでの追跡可能性)
- ファーマコビジランス(有害事象の監視)
- 特にATMPでは有効性のフォローアップ(事後評価)も求められる。
- リスクマネジメントシステムの構築(リスクの最小化)

細胞・組織加工製品を使った再生医療／細胞治療では 長期フォローアップが非常に重要

理由

- 最終製品の品質試験のデータの多くが患者への投与後に得られることが想定される
 - 腫瘍形成などは治療後数年しなければ明らかにならない
 - 投与後に製品由来の細胞・組織の性質・製品の有効性・安全性は変化する
(対象疾患が命に関わる場合、有効性が消失しては困る)
- ⇔ 臨床研究時や薬事承認前に十分に把握しきれない
- 患者の体質(免疫応答性・免疫獲得など)も有効性・安全性に影響しうる
 - 投与の様式や患者の状態・手術前後の処置でも有効性・安全性は変わりうる
 - …にもかかわらず、期待する作用期間が「命が続く限り」の製品が多い

＝長期フォローアップ(検診&記録・検体の保存)が必要



Patient-Oriented Medicine

—benefits/risks in terms of personal value—



<http://www.fda.gov/Safety/SafetyofSpecificProducts/ucm180538.htm>

➡ どう規制に取り入れているか

「GCPの壁」(規制目線による壁)

- 欧米の「非商業目的の臨床試験もGCP準拠」というのはリスクベースアプローチの立場からは合理的
- ただし、GCP準拠の臨床試験を通じた製品の臨床応用には、資金・労力面で膨大なコストがかかる
- 治療法の不十分な疾患／損傷に対する
先端的な細胞・組織製品を開発する主体：
大学の臨床医や中小ベンチャー企業
- 彼らにとってはGCP準拠の条件はやっぱり厳しい……





「臨床研究の真の脅威は・・・ICH-GCPか？」

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS MEDICINE

Policy Forum

The Unintended Consequences of Clinical Trials Regulations

Alex D. McMahon^{1*}, David I. Conway¹, Tom M. MacDonald², Gordon T. McInnes³

¹ Dental School, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, ² Ninewells Hospital & Medical School, University of Dundee, Dundee, Scotland, ³ Gardiner Institute, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland

PLoS Medicine 2009;6:e1000131

Regulation—the real threat to clinical research

Recent changes to research governance were intended to ensure that clinical trials are safe and effective. But **Paul Stewart and colleagues** argue that the regulatory burden is now obstructing high quality science

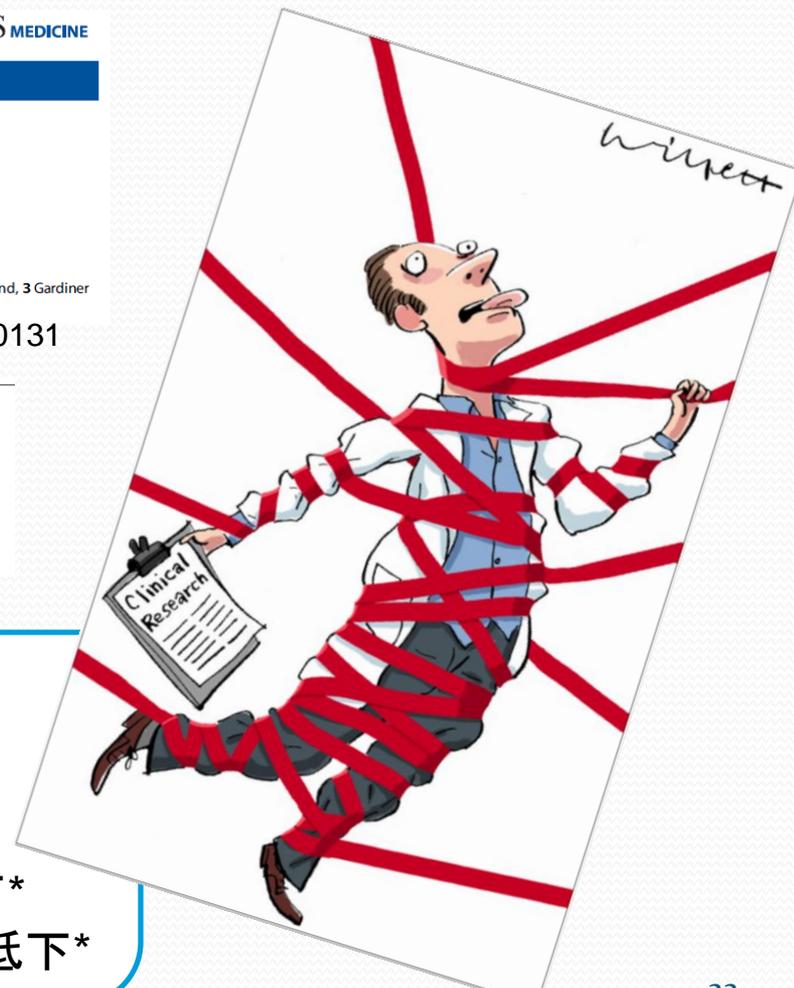
BMJ 2008;337:1085-1087

GCP適用後、非商業的臨床試験のコスト増加



2004年以降

- EUの臨床試験数はそれまでの30-50%に低下*
- 非商業的臨床試験の割合が40%から14%に低下*



* Bosch X. *Nat Med* 2005;11:1260



「患者目線の医療」の制度的確保

通常の治療・薬事承認なしに

細胞・組織加工製品を臨床利用できるルート

- ① 対象疾患：重篤・致命的・希少・代替法なし
⇒ 人道的使用 “Compassionate Use”
- ② 小規模な非工業的生産
⇒ 「病院免除規定」 “Hospital Exemption” (EUのみ)

欧米：小規模限定、規制当局への登録／有害事象報告が義務
 ⇔ 日本：高度医療評価制度 **個人輸入・自由診療**

国・公共機関が監視できない
 安全性・有効性情報の蓄積なし

重篤・致命的・希少・代替法のない疾患等

⇒ 人道的使用 “コンパッションート・ユース”



生物製剤

Emergency Use IND (緊急使用IND)	IND申請を行う時間がない緊急時
Treatment IND (未承認医薬品の治療目的使用IND)	臨床試験プロトコル外の患者に使用
Individual Patient IND (個人患者IND, 非緊急時)	個人患者への使用。医薬品製造業者の意思確認、治療計画提出、インフォームドコンセント等が必要

医療機器

Emergency Use (緊急使用)	臨床試験中の医療機器の緊急的必要
Single Patient/Small Group Access (個人患者／小集団適用)	臨床試験の基準外の患者への使用
Treatment Use (未承認医療機器の治療目的使用)	臨床試験の途中で患者を追加
Continued Access (継続使用)	臨床試験完了後、販売承認前の使用
HDE (Humanitarian Device Exemption) (人道機器適用免除) ←CUではなく薬事承認の一種	米国内で患者数年間4千人以下。有効性の立証を免除して販売承認(安全性についての評価は必要)。使用医療施設の倫理委員会の承認が必要。QSR準拠を免除されることもある。利益を得ることは原則禁止。



ATMP

Compassionate Use (人道的使用)	販売承認申請予定・臨床試験中の品目の承認前使用
Special Exemption (特別免除)	個人患者への使用。同等な作用を持つ承認薬がない場合。医師の処方が必要



ATMP規制の例外規定 [Reg (EC) No 1394/2007 Article 28]

「病院免除規定」 “Hospital Exemption”

1. 特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、
2. 固有の品質基準に基づき
3. 非反復的に製造され、
4. 医療従事者の職務責任の下、
5. 同一加盟国内で
6. 単一病院において使用される

という条件をすべて満たしたATMPは、EMAの中央審査の対象外。 ただし、

□①製造・品質に関する国内承認、に加え、

②ファーマコビジランス(有害事象監視体制)、③トレーサビリティ(追跡可能性)確保が必要

□「非反復的(non-routine)」の解釈: ①同一製品であること、②製造スケールと頻度を考慮

□自己由来の細胞・組織を用いたATMP: 個々の患者向けのオーダーメイドである…が、

一定の標準化された製造工程で、工業的(大規模)に製造される場合には、患者毎に互いに別個の製品とはならず、反復的製造と見なされる(=中央審査の対象となる) [EC Consultation Paper 04 May 2005]



米国での議論 「医療行為か製品か」

EDITORIAL

VOLUME 16 | NUMBER 5 | MAY 2010 NATURE MEDICINE

Regulators must step up stem cell oversight

A growing number of clinics are offering cell therapies that remain untested in rigorous clinical trials. Although the scientific community has chided the use of unproven treatments, we need less talk and more action in regulating stem cell therapies.



The Centeno-Schultz Clinic (コロラド州)

「二重盲検比較試験なし」、「規制当局の承認なし」のまま、

関節障害に対する自己由来培養骨髄幹細胞注入療法を実施

・・・彼らの主張

「**単一州内**での**医療行為**であり、連邦政府(FDA)の規制は受けない。治験届も販売承認申請も必要ない」



2010年8月、地裁に業務停止命令請求



✓「『**最低限以上の加工**』を施した細胞は**生物製剤としてFDAの規制を受ける**」(PHS Act)

✓**クリニックはGMPに準拠しておらず、安全性・有効性の証明もない**

✓治療に使用する薬剤・機材(と患者)は州外からも来ている＝コロラド州だけで完結していない

THERAPEUTICS

FDA's claims over stem cells upheld

Drug watchdog wins right to regulate controversial therapies.

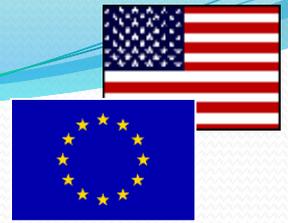
BY DAVID CYRANOSKI

A court decision on 23 July could help to tame the largely unregulated field of adult stem-cell treatments. The US District Court in Washington DC affirmed the right of the Food and Drug Administration (FDA) to regulate therapies made from a patient's own processed stem cells. The case hinged on whether the court agreed with the FDA that such stem cells are drugs.

state law, rather than to regulation by the FDA.

The court disagreed on both counts, noting that “the biological characteristics of the cells change during the process”, and that this, together with other factors, means the cells are more than “minimally manipulated”.

Leigh Turner, a bioethicist at the University of Minnesota in Minneapolis, agrees. “It is much too simplistic to think that stem cells are removed from the body and then returned to the body without a ‘manufacturing process’



まとめ

- 米国・欧州とも、再生医療／細胞治療に用いられる細胞・組織加工製品の規制の原則は、“Public Health”の保護(公衆衛生)を目的とし、製品固有のリスク評価に基づくリスクベースアプローチ
- 開発者も審査側も個々の製品について常に合理的なリスク分析が要求される。開発段階早期から、製品ごとにリスク因子を科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要
＝「細胞の加工」「非相同的使用」の条件以外は「高リスク製品」と「低リスク製品」に単純には分類していない
- 「商業的／非商業的臨床試験の区別なし」や「ICH-GCP準拠の原則」にも、マイナス面があり、「患者目線」からの「別の道」も用意
(ただし、小規模に限定し、かつその安全性情報は規制当局が収集・把握＝“Public Health”)
- 自己由来培養細胞は「医療行為」か「医療製品」かという議論は海外でもある
(安全性・有効性が立証されていない医療の蔓延危惧＝“Public Health”の保護
＝客観的な有効性、安全性の評価がなされることは必須)