

いるが、既に米国で治験が行われている中絶胎児脳を用いたパーキンソン病治療等では、Allogenic であってもロットを構成しない場合がありえる。国内での申請ではロットを構成しない場合が先行していることから、ロットを構成し得る製品の例外としてロットを構成しない製品を扱うのではなく、ロットを構成しない製品の申請がいかにあるべきかを書き込むことを検討する必要がある。

3. 自家細胞と他家細胞を用いた場合の区別が不明瞭であるためにロット管理等が明確でない。
4. 別添 2「第 2 章第 8 品質管理 (8) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験」において「細胞由来の各種目的外生理活性物質について必要に応じて適切な許容量限度試験を実施すること」とあるが生理活性物質の種類が多すぎて何が重要なのか明確でない。
5. 別添 2「第 4 章細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」において、「1. 加工細胞の性質の変化を、表現系、染色体検査等を行い解析すること」では解析方法に関し明確でない。

なお、規制のより一層の明確化の方法に関する今後の課題として、現行の医薬発第 1314 号そのものの改訂も考えられるが、不明瞭と判断される箇所の事例を入れたわかりやすい解説書や Q&A、確認申請を視野に入れた重要箇所の抜粋した解説書及び安全性ガイドライン等の「医薬発第 1314 号の補足ともいえるところで、審査者と申請者との関係については以下のような意見もあった。

- ア. 個別の審査基準に関して記載がときに抽象的であったり、曖昧なため審査者の裁量権が不適切に増大し、審査者・申請者ともに迷うことがある
- イ. 審査の大体のタイムフレームが決まっていないため、これも審査者の裁量権の増大につながっている
- ウ. 裁量権が不適切に大きいことと関連して、審査者の責任が重すぎる

エ. 審査官の数が、米国などと比して圧倒的に少ない

オ. 審査者と申請者のコミュニケーション不足

カ. 一部の申請者における安全性に対する認識不足

これらが複合化して審査結果や所要時間に対する予測性を困難にし、企業が投資しにくい環境を造り出していると思われる。

その他以下の意見もあった。

- A. 通知の理念が審査者・申請者に十分に伝わっていない
- B. 部会に到達するまでの時間が長い
- C. 申請の基本的な安全性や技術レベルの問題

C. 5 外科的領域の視点からみた検討

C. 5. 1 重症心不全の外科治療の現況

心不全に対する治療法として、βブロッカーや ACE-inhibitor による内科治療が行われるが、それらも奏功しないほど重症化した場合には、補助人工心臓や心臓移植等の置換型治療が有効で、わが国においても、それなりの臨床成績が報告され、その臨床的有用性が実証されてきた。

重症心不全のうち、外科治療の対象となるものには、進行した弁膜症や高度の心筋虚血に起因するもの、急性心筋梗塞やその合併症、急性心筋炎、虚血性心筋症 (ICM) や拡張型心筋症 (DCM) などによる慢性心不全やその急性増悪など、多種多様な原因がある。これらの原因と重症度に応じて弁形成術や置換術、冠動脈バイパス術、左室形成手術、機械的補助循環などが適用される。

このうち、ICM や DCM による高度の左室機能低下から心不全を来たしたものについては、長らく心臓移植のみが有効な治療法とされてきた。しかし、心臓移植ドナーの極めて限られた状況から、その他の外科治療が試みられるようになり、心臓移植の代替治療として大いに注目されるようになった。一方で、最近ではこれらの手術の限界もしいに明らかにされるようになり、手術法の改良や適応の確立に努力が続けら

れている。

しかし、これら重症心不全に対する置換型治療はドナー不足や免疫抑制、合併症など解決すべき問題が多く、すべての重症心不全患者に対する普遍的な治療法とは言い難い。

一方、最近、重症心不全治療の解決策として新しい再生型治療法の展開が不可欠と考えられている。心筋細胞は、殆ど分裂しないため、不全心筋において障害を受けた心筋細胞は最終的に apoptosis 等によりその数は減少する。しかし、最近、心筋細胞等による心筋への細胞移植は心機能を改善する事が報告され、筋芽細胞による細胞移植の臨床応用が開始されている。

本研究班員の一人は、重症心不全に対する再生治療の臨床応用を目指して、自己細胞による再生治療法の前臨床試験や、臨床試験の準備を行うとともに、より広範囲の心筋再生治療法を目指した細胞シート工学による再生治療法の開発を行ってきた。このような心筋再生治療法のトランスレーショナルリサーチ (TR) による展開を報告する。

例えば、自己筋芽細胞及び自己骨髄細胞による心筋再生については、心筋梗塞による慢性心不全犬に、自己骨格筋芽細胞及び骨髄単核球細胞の併用移植を行ったところ、それぞれの単独群に比し、心機能及び壁厚の回復と、リモデリングの抑制を認めた。この前臨床試験の結果より、ヒト筋芽細胞を GMP に準拠して培養する CPC を整備するとともに、GCP に準じた客観性の高い臨床試験プロトコルを作成した。現在、左室補助人工心臓を要する重症虚血性心疾患に対する自己細胞療法の前臨床応用を開始する予定である。

一方、最近自己筋芽細胞シートによる心筋再生に取り組んでいる。広範囲の心筋再生治療法を開発するため、温度感応性培養皿を用いて自己筋芽細胞シートを作成し、心筋症ハムスターの不全心に移植したところ、均一構造をとって生着し、心機能の改善、生存率の向上がみられた。現在、自己骨格筋細胞によるシートの有効性を、豚心筋梗塞モデル及び拡張型心筋症モデルである高速ペーシングによる犬心不全モデルを

用いた前臨床試験で良好な結果を得たので、倫理委員会の承認を経て、臨床試験の開始を予定している。

C. 5. 2 実例による問題提示

外科領域において、例えば人工心臓の場合、E 社のノバコア型は現在欧米で第 4 世代が使われているが、わが国では第 1 世代からの変更が不可能で、再治験を提示され、最終的には E 社はノバコアの販売を中止した。これにより、現在、埋め込み型人工心臓は、わが国では治験中のもの以外に使用できず、医療レベルの低下すなわち国民の健康に不利益をもたらすことが懸念されている。一方、生物由来製品における BSE の問題も審査における大きな懸念事項となっているため、2003 年から米国はもとより中国を含めて全世界で使用されている E 社の牛心膜を使用したマグナと呼ばれる生体弁は弁口面積が大きく、高齢者の手術に有効であるが、その承認が遅れており、現在日本では有効面積の小さな旧型生体弁しか使われておらず、日本の高齢者はよりリスクが高く不利な手術を強いられているのが現状である。さらに、骨格筋芽細胞移植の治験では、確認申請において 3 年以上の歳月を要している。このような事例は他にもみられ、治験の停滞が、わが国にとって国民の健康増進を妨げ、とりわけ大きな国民への不利益となって、日本の医療レベルの低下と閉塞感をもたらすことが憂慮される。

C. 5. 3 臨床試験と治験

ミレニアムプロジェクトとして再生医療・医学が開始されて以来、すでに 5 年以上の歳月がたつ。しかし、前述のように、種々の治験システムの問題から、再生医療として実現化されたものは 1 つとしてない。これまで、医師が主体的に行ってきた臨床研究には、高度先進医療、保険収載という出口があった。一方、医薬品等については、治験、承認、保険収載、上市という出口があった。しかし、ミレニアムプロジェクトが開始された時点から制度に大きな変革があった。すなわち

- (1) 高度先進医療の廃止、適応外・未承認薬剤の先進医療での使用が認めら

れなくなった

(2) 医師主導型治験の導入である。

高度先進医療の廃止に伴い、これによる臨床応用を目指していた研究グループは

- ① 臨床研究のみを行い、治療法の一般化には背を向ける
- ② 臨床研究の成果を治験に移行させる努力を行う
- ③ 臨床研究を行わず、治験を開始するのいずれかを選択することとなった。

当初「医師主導型治験」は、薬剤の適応拡大を目的として創設されたとされているが、現在の再生医療製品の多くは大学発のシーズであるため、再生医療製品の出口にむけ、この制度が活用される方向にある。一方、企業は、当初より治験を行うため、システムとしての影響は従来から少なかったといえる。

再生医療に関する研究が進行するに伴い、期待がふくらむ一方で、何らかの規制が必要ではないか、という声が上がることになった。いわゆる「生もの」を用いる医療としては

- (1) 臓器移植
- (2) 細胞・組織移植
- (3) 再生細胞・組織製剤

にわけられる。

米国においては、(1) 臓器移植は米国保健省 (HHS) が所管し、(2) 細胞・組織移植 (cGTP 準拠) と (3) 再生細胞・組織製剤 (cGMP 準拠) に関しては FDA が所管している。これらは法律 (Act) により明確に定義されている。

臓器の定義としては血管構築のあるヒト由来臓器であり、わが国との違いの具体例としては「角膜」が細胞・組織移植に割り当てられていることである。また、羊膜は (3) に割り当てられている。

わが国の規制状況は

(1) 臓器移植は「臓器の移植に関する法律」による規制を受け、(3) 再生細胞・組織製剤は、臨床研究では「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、治験と製造販売に関しては薬事法による規制を受ける。一方で、(2) 細胞・組織移植に関しては規制がなく、なし崩し的に行われている現状であり、是非とも何らかの規制の構築を考

える必要がある。例えば、骨バンク、羊膜バンクには医薬発第 1314 号は適用されないし、また、その要件をを満たしているとはどうも思えない。

平成 18 年 9 月 1 日、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が施行され、一定程度の安全性・有効性が担保されることとなった。しかし、ヒト幹細胞指針に基づき臨床研究を行っても、それが臨床への出口につながらない、いわば「不連続性」がある。

以上より、課題として、臨床研究と治験の連続性の確保があげられる。

臨床研究と治験の不連続性を解決するための方策として、以下のような案が考えられる。

➤ 案 1

ヒト幹細胞臨床研究の資料を GLP 水準の申請資料とみなす

➤ 案 2

ヒト幹細胞臨床研究プロトコルは、治験では第Ⅱ相からの開始とする

➤ 案 3

希少疾病用医薬品として取り扱う

➤ 案 4

ヒト幹細胞臨床研究と治験確認申請の共通プラットフォーム化である。

これらを実現するには、ヒト幹細胞臨床研究の水準の向上を求める必要があり、国としてもこれをサポートするような施策をとる必要がある。

これに対して、例えば大阪大学未来医療センターのような機関からは、細胞治療のプロトコルをヒト幹細胞指針施行前より 9 つ行っており、わが国で最も多くの経験があることから、わが国における TR の拠点として全面的な支援を約束するとの申し出がある。

また、国としても、審査ガイドラインを策定・明示し、安心して臨床研究・治験が行えるように社会基盤の整備を図ることが望まれている。

ただし、これを実現するためにはヒト幹細胞臨床研究の実施において、GLP に対応できる施設が必要であろう。

課題として、

- ・ヒト幹細胞臨床研究（アカデミアのシーズ）をいかに効率よく治験・承認につなげるか
- ・医師主導型治験の限界（承認までは行かない）を克服して企業が参入しやすい環境の整備が必要

という点が挙げられる。

C. 5. 4 臨床応用に向けて

この課題を克服し、スムーズな再生医療シーズの臨床応用に向けて以下のような案が考えられる。

➤ 案 1：臨床研究は無償

臨床研究の位置づけとして、これまで以上に安全性の確認のため、ということが強調される。従って、有償となることはありえない。

➤ 案 2：有償治験制度の導入

米国で市販されている再生医療製品のほとんどは、実は IND は通っていても、Biologics License Applications (BLA) には至っていない。わが国でも有償治験の実例はあり、不可能ではない。また、治験にのれば一定の収入が見込めるようになれば、企業にとってもインセンティブとなると思われる。

➤ 案 3：二重盲検は必須でないこととする

二重盲検は、可能であれば望ましいが、例えば重症心不全の患者さんに二重盲検を行うなど、人倫にもとる行為と言わざるを得ない。従って、二重盲検は必須ではないことを明示すべきである。二重盲検でなく、実際に治療してもらえる、ということであれば、患者さんのリクルートもしやすくなり、また有償治験も可能となると思われる。

さきほど、医師主導型治験に限界があることを示した。現行のままで医師主導型治験が進められた際に問題になると思われる点を列挙した。

医師主導型治験は現在研究費でまかなわれているため、国のシーズ開発のための予算枠が減る。治験は、民間に任せられるところは任せる。民間が可能なのは民間に任せることが国による研究費の有効利用となり得る。

企業への引き渡しのめどがつかないまま

での医師主導型治験ばかりになる可能性が否定できない。産業化と普遍化は産業界でなければならないことであり、アカデミアには無理ではないかと思われる。

スムーズなのは、初期のリスクはあるが、プライオリティーがある部分は研究者による施行。ペイする見込みがでるが、研究としてはプライオリティーが低くなったプロトコルは、企業にスピノフするのが順当ではないか。企業ができることは、積極的にベンチャーをふくめた企業にまかせることで産業界の育成も可能になるし、研究者は独創性のある研究に専念できる。実際、研究者は治験にメリットを感じていないと思われる。

C. 5. 5 より効率的、効果的、合理的な規制環境の整備に向けて

再生医療製品の臨床応用一般化にむけ、規制面からみた課題は、より効率的、効果的、合理的な規制環境の整備である。その主な課題の1つは確認申請を含めた審査体制の確立・充実である。それも、日本オリジナルな審査システムが必要である。米国のシステムをそのまま移入することは人的資源1つとっても無理がある。ただし、米国やEUのシステムの良い点は参考にすればよい。和魂洋才の精神である。

産・学・官の自由な人的交流は、欧米のシステムではみられるが、その導入は、わが国の実状からみて難しい問題を抱えている。学・官をとってみても、科学者の気質の違いや周辺環境の違いがある。わが国ではアカデミアから離れることへの恐怖感があり、キャリアパスの点では、米国ではキャリアパスとして認められるのにたいして、日本ではキャリアパスとしてとらえられておらず、インセンティブの点で壁がある。FDAでは研究と審査職を両立できるが、日本では難しい。しかし、できるところから始めることが重要であり、再生医療分野では関係大学等の積極的協力もあり、先駆的实践が始まっている。

一方、指針策定に関しては学会（アカデミア）の力を活用することが一つの望まれる方向である。

実際、米国でも American Society for

testing and material (ASTM) と FDA が協力して基準を策定している。ただし、学会（アカデミア）との協調により再生医療を推進するとしても、大前提として安全性の確保のためイニシアティブは厚労省が担うべきであろう。

厚労省（+医薬品医療機器総合機構（PMDA））と学会（アカデミア）の役割分担については、まず厚労省（国）の役割として、GGP (Good Guidance Practice)の策定を求めたいとの要望がある。

GGP とは、ガイダンスやガイドラインの記載策定方法、策定手順を明記したいわば手順書である。その理由として、これまで多くのガイドラインや指針が策定されてきたが、利用者側としての産・学からみれば、整合性がとれていなかったり、使い難いものであった、という感想が持たれているとのことである。各種ガイダンス・ガイドラインが整合性を持って策定されるための手引き（GGP）を作ることと、体系的に GL（ガイダンスやガイドライン）を策定するための戦略設定が必要であること、本当に何が必要で、優先順位をつけ、資源を集中投下する必要があるとされている。

また、申請書作成・審査におけるいわば“共通言語”があれば、アカデミアも企業にとっても参入しやすい分野となると考えられる。手始めに、製品標準書、標準手順書（SOP）、製造指図書、記録書の雛形、記載手引きを GGP として公開してはどうかともされている。

そして、本研究班をベースに GGP 等の策定を考慮してはどうかとの提言もある。

これはきわめて重要な提案であるが、本研究班の任をはるかに越えている。本研究班は、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に焦点を当てたものである。

C. 6 今後に向けて

今後、さらに引き続き検討を重ね、再生医療に使用される細胞・組織利用製品について研究、開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上での基本的考え方、必要と思われる技術、データ、安全性評価指標の主要項目、倫理的遵守事項等

についての考え方が整理されることが期待される。この成果が、安全性評価のためのガイドラインの整備や、再生医療の規制の枠組みなど、制度のあり方を行政的に検討する際の基本的な資料として活用され、その結果として、細胞・組織利用製品等の申請や承認の円滑化が図られ、既存の医薬品や医療機器では治療が不可能であった疾患に対して、新たな治療法の開発が促進されるなど、わが国の再生医療の発展に寄与すること、ひいては国民の保健・医療の向上に大いに貢献する可能性につながることを期待される。

D. 結論

1. 細胞・組織利用製品で実用化（販売承認）に至っているのは、北米・EU 各国で1~数例である。現在、申請中で近い将来承認可能なものは数例あるが、なお発展途上段階である。各国での調査結果から、実用化が進まない原因として、既存の治療法を凌駕するインパクトのある製品が未だ少ないこと、臨床試験（臨床研究や治験）への適用や医療技術としての実用化に不可欠な安全性確保策等を十分理解しないまま、基礎研究及び応用研究が実施されている例が少なからずあることなどが挙げられた。
2. 北米・EU とわが国の規制では制度や運用上の違いはあるが、科学技術面・倫理面においての基本的考え方に大きな差異はない。
3. 規制環境で異なる点は、医師主導の臨床試験（臨床研究、トランスレーショナルリサーチ、治験）に対する規制の適用の有無と事実上未加工とされる製品と加工製品に対する規制のあり方である。
4. 加工製品において自家由来（Autologous）か他家由来（Allogenic）かにより、規制内容において差異があるとしても異なる規制環境を設定しているところはない。

むしろ一般には、製品の特徴と臨床適応との関係をふまえた科学的合理性によるケースバイケースの対応が最も重視されている。なお、Autologousでは、少なくとも、患者の選択基準・除外基準、採用された製造方法がある一定の範囲の特性・品質の製品を恒常的に製造することができるか否か、クロスコンタミネーション回避などがとりわけ重要な留意点である。しかし、わが国においては、わかりやすいガイドラインが要望されているところから、開発推進のために自家由来製品と他家由来製品に分けたものの作成を検討する必要があると思われる。

5. わが国における確認申請と治験届出のように分かれているところはない。あえて言えば、FDAにおけるpre-IND制度がそれにあたる。各国では、原材料、製造方法、品質特性解析、品質管理、非臨床試験、臨床試験計画等のデータパッケージによる一括申請(IND)が一般的である。そこで、今回、わが国の確認申請・治験計画届出に係る調査における重複部分の簡素化について検討し、その結果は行政通知として反映されることとなった。
6. 各国・各地域とも臨床試験(臨床研究、トランスレーショナルリサーチ、治験)の開始にあたって重要な要素としているのは、想定される臨床使用上の先端医療としての有用性に関する期待(救命・救急性、既存療法の限界を超える可能性)、及び期待される有用性とのバランスを考慮した製品の品質及び製造(CMC)の恒常性確保、安全性確保、倫理的妥当性の保持である。データや情報の程度は、初回申請時(IND)と製造承認申請時とは一般に異なる。
7. CMC及び安全性確保に関する基準について、ウイルス等の微生物及びプリオン制御、エンドトキシン等の明確なケースを除いて技術的に詳細なものを示すことは必ずしも適切ではない。さまざまな製品及び臨床適応を考慮

すると具体的な基準や試験方法を一律に定めることは一般には不合理であること、また臨床試験の進行状況、経験、関連する科学技術の進歩によっても必要なデータや情報の種類や量は変わる可能性があり、ケースバイケースの原則で、試験・評価し、その妥当性を示すのが最も合理的であると考えられるからである。こうした認識が各国でも一般的である。なお、わが国における再生医療の推進のために確認申請においては、暫定基準値を設け、治験の進行に従って適切な規格値を設定していくとの考え方は、ガイドラインに盛り込まれてもよいかも知れない。

8. 非臨床試験についても、ヒト細胞・組織の臨床上の機能や効能・効果、毒性作用等を*in vitro*試験や試験動物を用いて明らかにすることは困難な場合が少なくないことを前提としつつ、技術的に可能な範囲で、臨床適応を目指す有効性及び安全性上の根拠とその妥当性を示すことが望まれる。
9. 医薬発 906号通知及び医薬発 1314号通知では細胞・組織利用製品に関わる情報に関する収集と評価に及ぼす知見の報告を求めている。新規医療技術の実用化を推進していく上で、安全性に関する情報を収集し、適正に対応することで国民の理解や信頼を得ることは極めて重要であり、本システムが有効に機能することが望まれる。
10. 今後、さらに引き続き検討を重ね、再生医療に使用される細胞・組織利用製品について研究、開発、確認申請、評価等を効率的、効果的、合理的に行う上での基本的考え方、必要と思われる技術、データ、安全性評価指標の主要項目、倫理的遵守事項等についての考え方が整理されることが期待される。
11. わが国の再生医療を発展させ、国民の保健・医療の向上につなげるためには、わが国独自に細胞・組織加工医薬品に関する基礎研究、開発研究、臨床研究、治験、製造販売承認、臨床適用

(実用化)という流れの連続性と円滑さを確保すること、それぞれのステージで学、医、産、官の関係者の特徴や機能が最大限発揮されるシステム、相互の連携、規制環境等を構築することが課題である。本研究はその一環となることが期待される。

E. 健康危機情報

なし

F. 参考文献及び資料

1. Miyagawa S. Sawa Y. Taketani S. Kawaguchi N. Nakamura T. Matsuura N. Matsuda H Myocardial regeneration therapy for heart failure: hepatocyte growth factor enhances the effect of cellular cardiomyoplasty. *Circulation*. 2002 ; 105(21) : 2556-2561
2. Funatsu T. Sawa Y. Ohtake S. takahashi T. Matsumiya G. Matsuura N. Nakamura T. Matsuda H. Therapeutic angiogenesis induced by myocardial injection of naked cDNA plasmid encoding hepatocyte growth factor in ischemic canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 ; 124(6) : 1099-1105
3. Memon IA. Sawa Y. Miyagawa S. Taketani S. Matsuda H. A combined autologous cellular cardiomyoplasty with skeletal myoblasts and bone marrow cells in the canine hearts for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2005 ; 130 : 646-653)
4. The French biovigilance system, Regulation and network implementation, EUSTITE project-Madrid 5th March 2007
5. Biological Products French Regulatory Environment for Clinical Trials, Paris, 18 Oct. 2005
6. Overview of tissue and cell banks in French
7. Cell Therapy and Gene Therapy, European and French Regulatory Framework Euroconferences, Dec. 2005
8. Cell Therapy French Regulatory Framework EUROCAN 2006
9. Viral Safety and bacteriological aspects of cell therapy products, and human tissue grafts
10. Department for the Evaluation of Biological Products
11. Modalites de mise sur le marche des produits therapeutiques annexes
12. Advanced therapy medicinal products and combined products DEMEB/DEPB/March 2007
13. Need for a legislative framework for Human tissue engineering and tissue-engineered products, June 2002
14. Advanced Therapies: Tissue Engineering, Cell Therapy and Gene Therapy
15. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC and Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council as regards the review of the medical device directives: Brussels 22.12.2005
16. COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC of 8 Feb. 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
17. Cells-Tissues
18. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing,

processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.

19. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
20. Regulation of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
21. COMMISSION DIRECTIVE 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
22. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
23. Guide d'aide a la mise en place de la biovigilance dans un Etablissement de Sante Version MARS 2007

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kondoh H. Sawa Y. Fukushima N. Matsumiya G. Miyagawa S. Kitagawa-Sakakida S. Memon IA. Kawaguchi N. Matsuura N. Matsuda H. Re-organization of cytoskeletal proteins and prolonged life

expectancy caused by hepatocyte growth factor in a hamster model of late-phase dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (in press)

2. Ishii-Watabe, A., Kobayashi, T., Suzuki, T., Yamaguchi, T., Kawanishi, T., Influences of the recombinant artificial cell adhesive proteins on the behavior of human umbilical vein endothelial cells in serum-free culture. *Biologicals*, (in press)
3. Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MSⁿ for glycoproteome analysis: Glycosylation analysis and peptide sequencing of glycopeptides, *Methods in Molecular Biology*, (in press)
4. Kanayasu-Toyoda, T., Suzuki, T., Oshizawa, T., Uchida, E., Hayakawa, T., Yamaguchi T.: Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promotes The Translocation of Protein Kinase C α in Neutrophilic Differentiation Cells, *Journal of Cellular Physiology*. 211, 189-196, (2007)
5. Yamaguchi, T. Uchida, E.; Regulatory Aspects of Oncolytic Virus Products. *CCDT Journal*, 7, 203-208, (2007)
6. Mizuguchi H., Funakoshi N., Hosono T., Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T. Rapid construction of small interfering RNA-expressing adenovirus vectors on the basis of direct cloning of short hairpin RNA-coding DNAs. *Hum. Gene Ther.*, 18, 74-80 (2007)
7. Sakurai F., Kawabata K., Koizumi N., Inoue N., Okabe M., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H. Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction into human CD46-transgenic mice. *Gene Ther.*, 13, 1118-1126 (2006)
8. Minamisawa S, Uemura N, Sato Y, Yokoyama U, Yamaguchi T, Inoue K,

- Nakagome M, Bai Y, Hori H, Shimizu M, Mochizuki S, Ishikawa Y.: Post-transcriptional downregulation of sarcolipin mRNA by triiodothyronine in the atrial myocardium. *FEBS Lett*, 580, 2247-2252 (2006)
9. 石井明子、鈴木琢雄、川西 徹、山口照英、早川堯夫；植物を用いた医薬品の現状と品質・安全性の確保。バイオ医薬品の品質・安全性評価（増補改訂版）印刷中
 10. 内田恵理子、石井（渡部）明子、山口照英：遺伝子治療薬及び細胞治療薬のウイルス安全性確保。日本臨床ウイルス学会誌、製本中
 11. 山口照英：ICH 遺伝子治療専門家会議シカゴミーティングと今後の展望。ファルマシア, 42, 357-360 (2006)
 12. 山口照英：医薬品各条の改正点－生物薬品。薬局、57、89-95 (2006)
 13. Uchida,E. Kogi,M. Oshizawa,T. Furuta,B. Satoh,S. Iwata,A. Murata,M. Hikata,M, Yamaguchi,T.: Optimization of the virus concentration method using polyethyleneimine-conjugated magnetic beads and its application to the detection of human hepatitis A, B and C viruses. *Journal of Virological Methods*, in press
 14. Niimi,S., Harashima,, Yamaguchi,T.: Study of hepatocytes using RNA interference. *Journal of Organ Dysfunction*,(in press).
 15. 山口照英：Gene Therapy Discussion Group の動向について。医薬品研究。38、50-50、2007
 16. Mizuho Harashima, Shingo Niimi, Hitomi Koyanagi, Masashi Hyuga, Seiji Noma, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, and Takao Hayakawa: Change in Annexin A3 expression by regulatory factors of hepatocyte growth in primary cultured rat hepatocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 1339-1343 (2006)
 17. Koizumi N., Yamaguchi T., Kawabata K., Sakurai F., Sasaki T., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Fiber-modified adenovirus vectors decrease liver toxicity through reduced interleukin 6 production, *J. Immunol.*, 178, 1767-1773 (2007)
 18. Sakurai F., Akitomo K., Kawabata K., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Downregulation of human CD46 by adenovirus serotype 35 vectors. *Gene Ther.*, (in press)
 19. Kurachi S., Koizumi N., Sakurai F., Kawabata K., Sakurai H., Nakagawa S., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Characterization of capsid-modified adenovirus vectors containing heterologous peptides in the fiber knob, protein IX, or hexon. *Gene Ther.*, 14, 266-274 (2007)
 20. Sakurai F, Murakami S, Kawabata K, Okada N, Yamamoto A, Seya T, Hayakawa T., and Mizuguchi H.: The short consensus repeats 1 and 2, not the cytoplasmic domain, of human CD46 are crucial for infection of subgroup B adenovirus serotype 35. *J. Control Release*, 113, 271-278 (2006)
 21. Nukiwa M, Andarini S, Zaini J, Xin H, Kanehira M, Suzuki T, Fukuhara T, Mizuguchi H, Hayakawa T., Saijo Y, Nukiwa T, and Kikuchi T.: Dendritic cells modified to express fractalkine/CX3CL1 in the treatment of preexisting tumors. *Eur J Immunol.*, (2006)
 22. Kida S, Maeda M, Hojo K, Eto Y, Gao JQ, Kurachi S, Mizuguchi H, Hayakawa T., Mayumi T, Nakagawa S, and Kawasaki K. Design and synthesis of a Tat-related gene transporter: A tool for carrying the adenovirus vector into cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 743-745 (2006)
 23. Hama S., Akita H., Ito R., Mizuguchi H., Hayakawa T., and Harashima H.: Quantitative comparison of

- intracellular trafficking and nuclear transcription between adenoviral and lipoplex systems. *Mol. Ther.*, 13, 786-794 (2006)
24. Koizumi N., Kawabata K., Sakurai F., Watanabe Y., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Modified adenoviral vectors ablated for coxsackievirus-adenovirus receptor, alphav integrin, and heparan sulfate binding reduce in vivo tissue transduction and toxicity. *Hum. Gene Ther.*, 17, 264-279 (2006)
 25. Kawabata K., Sakurai F., Koizumi N., Hayakawa T., and Mizuguchi H.: Adenovirus vector-mediated gene transfer into stem cells. *Mol. Pharm.*, 3, 95-103 (2006)
 26. Takuo Suzuki, Tomoko Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using green fluorescent protein derivatives, *Phytomedicine*, 13, 401-411 (2006)
 27. Kawai, H., Suzuki, T., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Sakurai, H., Ohata, H., Honda, K., Momose, K., Hayakawa, T., and Kawanishi, T.: Caspase cascade proceeds rapidly after cytochrome c release from mitochondria in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death. *J. Pharmacol. Sci.*, 103, 159-167 (2007)
 28. 川崎ナナ、早川堯夫：糖鎖構造解析，バイオ医薬品の品質，安全性評価 増補改訂版エル・アイ・シー 印刷中
 29. 堤康夫、石井明子、早川堯夫：機能性人工タンパク質 バイオ医薬品の品質・安全性評価 増補改訂版 エル・アイ・シー 印刷中
 30. 新見伸吾、原島 瑞、日向昌司、野間 誠司、川西 徹、早川堯夫：血管新生療法の実状と展望. *医薬品研究*; 37, 641-670 (2006)
 31. 福永悟史、鹿野真弓、田中克平、早川堯夫：細胞組織利用製品の品質確保再生医療 5, 27-32 (2006)
 32. 早川堯夫：局方の国際調和と日本薬局方の今後の動向 *医薬品研究* 37, 676-696 (2006)
 33. 早川堯夫：第十五改正日本薬局方の概要、医薬品各条（生物薬品）及び今後の動向 *医薬品研究* 37, 769-788 (2006)
 34. 早川堯夫：第十四改正日本薬局方第二追補について *医薬品研究* 37, 27-41 (2006)
 35. 水口裕之、早川堯夫：アデノウイルスベクター バイオ医薬品の品質・安全性評価増補改訂版 エル・アイ・シー 印刷中
 36. 早川堯夫：Biotechnology（品質）に関するガイドラインの動向について *医薬品研究* 38, 14-23 (2007)
- ## 2. 学会発表
1. 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照英：放射照射による Op9 細胞の造血支持能の誘導；第 6 回日本再生医療学会総会、2007 年 3 月 13 -14 日
 2. 原園 景、川崎ナナ、伊藤さつき、橋井則貴、中島 紫、山口照英、早川堯夫、川西 徹：LC/MS を用いた血清糖タンパク質の部位特異的糖鎖解析. *Pharmacology-Hematology シンポジウム* (2006, 6, 30)東京
 3. 原園 景、川崎ナナ、伊藤さつき、橋井則貴、中島 紫、川西 徹、山口照英：LC/MS/MS を用いたヒト血清グライコプロテオームの解析. *日本ヒトプロテオーム機構第 4 回大会* (2006, 7, 18-19) 東京
 4. 川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、中島 紫、山口照英：細胞治療/再生医療における糖鎖解析の重要性と糖鎖を利用した細胞特性解析への挑戦. 第 4 回糖鎖科学コンソーシアム

- シンポジウム(2006, 10, 23,24)東京
5. Kanayasu-Toyoda T., Suzuki T., Oshizawa T., Uchida E., Hayakawa T., and Yamaguchi T.: Granulocyte colony-stimulating factor promotes the translocation of protein kinase C α ; in neutrophilic differentiation cells. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. (2006. 6. 21, Kyoto)
 6. 豊田淑江、押澤正、石井明子、鈴木孝昌、山口照英: Thrombopoietin(TPO)による AC133 陽性細胞より分化する血管内皮前駆細胞(EPC)の分化促進作用、日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 28, 富山)
 7. 山口照英: 先端技術応用医薬品のウイルス等の安全性確保. 第 47 回日本臨床ウイルス学会、特別講演. (2007.6.3、東京)
 8. 内田恵理子、山口照英: バイオ医薬品／生物製品のウイルス安全性に関する国際動向. 第 6 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム. (2007.12.1、東京)
 9. 日向昌司、新見伸吾、野間誠司、川西徹、山口照英、早川堯夫、原島 瑞、高山和子、原 真由美、関 泰一郎、有賀豊彦: トロンボモジュリンはマウス乳癌細胞の浸潤能を亢進する. 第 7 回ファーマコヘマトロジーシンポジウム (2006, 6, 30) 東京
 10. 原島 瑞、新見伸吾、小柳仁美、日向昌司、関泰一郎、有賀豊彦、川西 徹、山口照英、早川堯夫: 初代培養ラット肝細胞において増殖抑制条件では Annexin A3 の発現が抑制される. 第 13 回肝細胞研究会 (2006, 7)
 11. 伊藤由真、渡邊武紀、長友俊介、関泰一郎、新見伸吾、川西 徹、山口照英、早川堯夫、有賀豊彦: マウス胎児肝の形成過程における Annexin A3 の発現. 第 13 回肝細胞研究会 (2006, 7)
 12. Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritaka Hashii, Akira Harazono, Yukari Nakajima, Akiko Hachisuka, Reiko Teshima, Jun-ichi Sawada, Takao Hayakawa, Toru Kawanishi: Glycosylation analysis of IgLON family glycoproteins in rat brain by LC/MSn (II). 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (2006, 6, 19) Kyoto
 13. Seiji Noma, Masashi Hyuga, Shingo Niimi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Thrombomodulin stimulates proliferation of human umbilical vein endothelial cells. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (2006, 6) Kyoto
 14. Mizuho Harashima, Shingo Niimi, Kayo Harada, Masashi Hyuga, Taiichiro Sreki, Toyohiko Ariga, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Expression of annexin A3 increases in rat liver regeneration. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (2006, 6) Kyoto
 15. Hayakawa T.: Concepts of Safety Assessment of Genetically Modified Food -With a particular emphasis on safety assessment of recombinant additives-. 三極酵素協会講演会 (2006. 6. 1) 東京
 16. Hayakawa T.: Some Aspects of Development, Evaluation and Control of Biologics in Japan. MDA:1st International Symposium on Biologics (2007. 1. 15) 東京
 17. Hayakawa T.: International Harmonisation on Analytical Procedures and/or Acceptance Criteria of Grugs -PDG and ICH Q4B Activities. 2006 PDA Asia-Pacific Congress (2006. 11.14) Tokyo
 18. 早川堯夫: 局方の国際調和と日本薬局

- 方の今後の動向. 公定書協会講演会 (2006. 2. 17, 2. 23) 東京、大阪
19. 早川堯夫: 第十五改正日本薬局方の概要、医薬品各条 (生物薬品) 及び今後の動向. 公定書協会講演会 (2006. 5. 19, 5. 29) 東京、大阪
 20. 早川堯夫: Biotechnology (品質) に関するガイドラインの動向について. 第 14 回 ICH 即時報告会 公定書協会講演会 (2006. 7. 26) 東京
 21. 早川堯夫: Quality に関するトピックの動向 (1) Quality Strategy Discussion. 第 15 回 ICH 即時報告会 公定書協会講演会 (2006. 12. 21) 東京
 22. 早川堯夫: 医薬品の品質確保. 東京医薬品工業協会講演会 (2007.3.13) 東京
 23. 小泉直也、川端健二、櫻井文教、佐々木朋美、西島美妙江、山口朋子、早川堯夫、渡邊善照、水口裕之: 高い遺伝子導入効率と安全性を合わせ持つアデノウイルスベクターの開発. 遺伝子・デリバリー研究会 第 6 回シンポジウム(2006. 5)東京
 24. Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction in mouse hematopoietic stem cells isolated from human CD46-transgenic mice. 9th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy (2006. 6. 5.31~6.4) Baltimore, USA
 25. Hiroyuki Mizuguchi, Naoya Koizumi, Kenji Kawabata, Fuminori Sakurai, Takao Hayakawa: Development of modified adenovirus vectors with reduced innate immune response. 9th Annal Meeting of American Society of Gene Therapy (2006. 5. 31~6. 4) Bartimore, USA
 26. 櫻井文教、穂友絹美代、川端健二、中村紳一郎、柴田宏昭、寺尾恵治、早川堯夫、水口裕之: 霊長類を用いた 35 型アデノウイルスベクターの機能評価. 第 22 回日本 DDS 学会 (2006. 7. 7~8) 東京
 27. 村上さや香、櫻井文教、川端健二、岡田直貴、藤田卓也、山本昌、早川堯夫、水口裕之: 35 型アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入における・1 インテグリンの関与に関する検討. 第 21 回日本 DDS 学会 (2006. 7. 7~8) 東京
 28. 小泉直也、川端健二、櫻井文教、佐々木朋美、西島美妙江、山口朋子、早川堯夫、渡邊善照、水口裕之: 自然免疫誘導能を減弱させ安全性に優れたアデノウイルスベクターの開発. 第 21 回日本 DDS 学会 (2006. 7. 7~8) 東京
 29. 倉知慎之輔、小泉直也、桜井晴奈、佐々木朋美、櫻井文教、川端健二、中川晋作、早川堯夫、水口裕之: 非特異的遺伝子導入抑制を目指したファイバー欠損アデノウイルスベクターの開発とその特性評価. 第 21 回日本 DDS 学会 (2006. 7. 7~8) 東京
 30. Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata, Takao Hayakawa, Hiroyuki Mizuguchi: Adenovirus Serotype 35 Vector-mediated Gene Transfer Into Human and Mouse Hematopoietic Progenitors. The First FIP-APSTJ Joint Workshop on Gene Delivery (2006. 7. 10~12). Sapporo
 31. Naoya Koizumi, Kenji Kawabata, Fuminori Sakurai, Takao Hayakawa, Yoshiteru Watanabe, Hiroyuki Mizuguchi: Elimination of innate immune responses by capsid-modification of adenovirus vectors. 第 12 回日本遺伝子治療学会 (2006.8.24~26) Tokyo
 32. 山下 学、櫻井文教、川端健二、早川堯夫、水口裕之: タイトジャンクション関連タンパク coxsackie and adenovirus receptor によるがん転移抑制. 第 65 回日本癌学会総会 (2006.9.28~30) 横浜
 33. 佐々木朋美、川端健二、櫻井文教、早川堯夫、水口裕之: 受容体との結合性を欠損した各種改変型アデノウイルスベクターにおける遺伝子導入効率の検

- 討. 第 65 回日本癌学会総会 (2006. 9. 28~30)横浜
34. 川端健二、田代克久、櫻井文教、長田直樹、楠田 潤、早川堯夫、山西弘一、水口裕之: アデノウイルス受容体 CAR と相同性を有する新規可溶性タンパク質 CLSP (CAR-like soluble protein) によるアデノウイルスベクターの感染制御. 第 56 回日本薬学会近畿支部総会 (2006.10. 28) 京都
 35. 櫻井文教、穂友絹美代、川端健二、中村紳一郎、柴田宏昭、寺尾恵治、早川堯夫、水口裕之: カニクイザルにおける 35 型アデノウイルスベクターの遺伝子導入特性. 日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 28~30) 富山
 36. 水口裕之、船越直子、細野哲二、櫻井文教、川端健二、山口照英、早川堯夫: 簡便な siRNA 発現アデノウイルスベクター作製法の開発. 日本薬学会第 127 年会 (2007.3.28-30) 富山
 37. 川端健二、田代克久、櫻井文教、早川堯夫、水口裕之; アデノウイルス感染制御に関与する CAR-like soluble protein (CLSP) の局在解明. 日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 28~30) 富山
 38. 田代克久、川端健二、桜井晴奈、倉知慎之輔、櫻井文教、中川晋作、早川堯夫、山西弘一、水口裕之: アデノウイルスベクターを用いたマウス胚様体への遺伝子導入法の確立 Efficient gene transduction into mouse embryoid bodies with adenovirus vectors. 日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 28~30) 富山

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

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）

分担研究報告書

米国における細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準について

分担研究者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

米国連邦政府食品医薬品庁（FDA; Food and Drug Administration）においては、細胞・組織を利用した医療機器等はそれぞれ細胞製剤、組織医療品として生物製剤（バイオロジクス）の枠組みで安全性評価に関する規制、行政対応をおこなっている。本研究では、まず細胞製剤、組織医療品の臨床試験審査の枠組みを中心にその現状を調査した。

A. 研究目的

現在、わが国では再生医療等に使用する細胞製剤、組織製品は医療機器の範疇で規制をうけている。薬事法下の治験として臨床試験を企画する場合、平成11年の医薬発第906号「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」、平成12年の医薬発第1314号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」といったガイドラインを遵守して、治験計画の届出と審査に先立って厚生労働大臣に確認申請を行い、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構による審査を受ける必要がある。

一方で、治験外とはいえ、（未承認薬の）臨床研究においても、遺伝子治療や、また平成18年9月1日からは体性幹細胞を用いる臨床

研究に際しては、厚生労働省に申請、審査を受け、その実施にあたって大臣からの許可が必要になった。とくに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」には、細胞製剤の準備過程や規格の設定、製造にあたって治験における確認申請と同様に医薬発第1314号通知（「別添2」）を参照し遵守することが明示されており、原則として治験と臨床研究とで同様の安全性にかかる規制の評価基準が設置されたことになる。

このような状況の中で、よりコンプライアンスの高い安全性評価基準を考案することは、パブリックヘルスの増進の側面からも重要であることには疑う余地がない。そこで、本分担研究においては、海外、とくに米国における当該分野の規制動向はどのようになっているかを調査し、考察を加えた。

B. 研究方法

米国における新規医療製品の承認と臨床試験に対する行政対応のシステム、さらに細胞製剤、組織製品に関する各種ガイドラインを検討し、また、米国連邦政府食品医薬品庁(FDA; Food and Drug Administration)の Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)を訪問し、聞き取り調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、レギュラトリーサイエンスに資する安全性評価のガイドラインのあり方について公表された通知やヒアリングから検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

C-1. FDA による審査・認可について

アメリカ合衆国においては、人体被験者に未承認の医薬品・生物製剤などを投与する際、必ず FDA による審査と認可が必要となる。Clinical Trial(日本における臨床試験や治験などといった区別はなく、Clinical Trial と総称される)を施行したい企業・研究機関や大学などの施設(総称して sponsor という)は、例外・区別なく定まった様式にのっとり IND (Investigational New Drug applications) の申請を準備し、regulatory authority である FDA の当該機関に提出することが義務付けられている。すなわち、米国における未承認薬の clinical trials は IND 制度による全例

管理となっている。FDA は regulatory authority として、Public Health Service (PHS) Act、Food, Drug and Cosmetic (FD&C) act といった法律を行使する機関であり、その法の解釈として、より具体的な規制である Code of Federal Regulations(CFR)(うち第 21 項が IND 制度や認可についての項目)が運用されている。FDA を統轄するのは、連邦政府における広義の厚生行政機関、DHHS(Department of Health and Human Services)である。DHHS には、FDA に加えて国立の研究機関の総合府としての NIH (National Institutes of Health) や疾病予防をつかさどる CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が存在するが、厚生行政を行う中枢機関は FDA である。

C-2. 細胞・組織を利用した生物製剤および医療機器の審査について

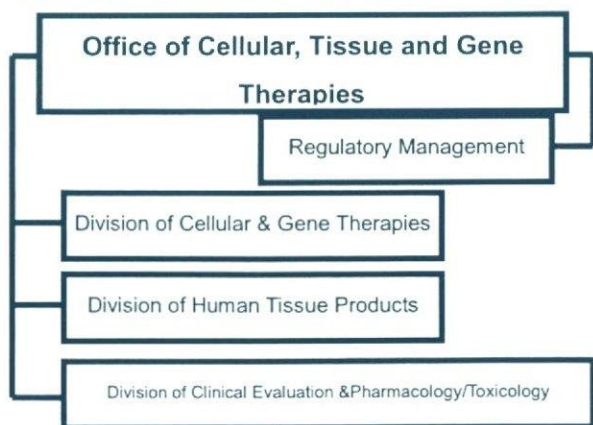
FDA は、7つのセンター・部署から構成されている。うち医薬品などの認可行政機関としては、薬品をあつかう Center for Drug Evaluation and Research(CDER)、生物製剤を扱う Center for Biologics Evaluation and Research(CBER)、医療機材や機器などを扱う Center for Devices and Radiological Health(CDRH)の3つが存在する。CBER の扱う生物製剤には、遺伝子治療、細胞治療(再生医療含む)、組織移植・異種臓器移植、癌ワクチン、アレルギー、抗毒素、感染症に対する予防的ワクチン、免疫治療用のトキシン・トキシド、そして血液や血液製剤が含まれている(表 1)。

(表1) FDA 生物製剤評価研究センター(CBER) において審査・認可を受ける品目一覧

遺伝子治療
 異種間移植(組織移植)
 癌ワクチン
 アレルゲンパッチテスト、診断用アレルゲン
 抗毒素各種
 感染症予防ワクチン
 トキソイド、免疫用毒素
 血液製剤、血液代替物

とくに細胞製剤、組織医療品に関しては、CBER内のOffice of Cellular, Tissue, and Gene Therapies(OCTGT)が審査・認可を担当している。OCTGTは3つのDivisionにより構成されるが、製剤としてのChemistry, Manufacturing, and Control(CMC=物理化学的性質・製造・品質つまり規格および試験方法、安定性)を担当するDivision of Cellular and Gene Therapies(DCGT)、clinical trialのプロトコルやIRB、非臨床データを担当するDivision of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology(DCEPT)が細胞製剤の審査と行政指導に、またDivision of Human Tissue Products(DTP)が組織医療品や臍帯血等に関係する部署である(図1)。

(図1 細胞製剤、組織に関するFDA担当組織)



C-3. 細胞製剤を用いた臨床試験の初回申請と審査の流れ

まず、アメリカ国内でclinical trialを実施したい企業、大学の研究者など(sponsor)は、例外なくIND申請のパッケージを用意しなければならない。INDパッケージには製剤の説明、製剤および臨床試験の科学的な意義、製造法と品質管理関連(CMC)、試験のプロトコル、IRBやインフォームドコンセントなどの整備・取得、薬物動態・毒性・安全性のデータ、実施医師(PI; Principal Investigator)の履歴書・業績集などが含まれる。IND申請に先立って、sponsorはpre-INDと呼ばれる予備審査を受けることができる。このpre-INDとは、IND申請内容を簡略化したプレゼンテーションパッケージをFDAに対して提出し、IND本申請におけるポイント、質問事項、問題点を相談できる制度である。通常、パッケージをFDAに提出後およそ3週間程度で電話によるテレカンファレンスがおこなわれる。Pre-IND審査は本INDと同様にproduct reviewer、clinical reviewer、pharm/tox reviewerの3人と、必要に応じてそのsupervisorによって審査される。この会議では1時間にわたってパッケージの審査結果や質問事項に対する回答、コメントが出される(公式審査文書の作成はなされない)。

引き続きIND申請となる。FDAは申請パッケージを受取り、INDナンバーを付けた後、当該審査部署の割り振り担当の事務官(あるいは審査官)の指定した審査官(Pre-INDと同様に基本は3人の審査官)にパッケージを送付する。当該申請にpre-INDがおこなわれていた場合は、通常同じ審査官がIND審査を担当する。初回申請(original IND)の審査期間は原則30日以内となっ

ている(30-day rule)。もし審査期間内に IND sponsor への質問事項、確認事項などがある場合、電話あるいは Fax にて連絡がなされる。Sponsor である企業あるいは研究機関の regulatory affairs (開発薬事担当者)との連絡が審査期間内に取れない場合や、質問事項に対する回答に審査官が納得しなかった場合には、その IND は clinical hold (治験のスタートを認めない)との扱いになる。審査期間後、電話にて事務官あるいは必要に応じて審査官が審査結果を sponsor に伝え、その後上官の認証(concurrence)、公文書作成がなされる。公文書作成の際には、担当事務官によって CFR(Code of Federal Regulations)からの規制事項の引用が行われる。

IND 申請が受諾されると、sponsor(とその治験医師)は患者の enrollment を開始することができる。FDA による original review に際して minor comments の枠(clinical hold issue に至らない範囲)で疑問点・照会事項があった場合は、それに対する回答文、データなどを amendment として IND を担当する審査官に提出することが望まれる。また、治験中になにか重篤な副作用や安全性情報(SAE; Severe Adverse Events)があった場合、製造方法に変更があった場合、治験医師に変更があった場合、年度末報告なども、FDA に amendment を提出する義務がある。

C-4. 細胞薬の審査及び認可の現状

通常の IND 申請を行っての臨床試験における CMC 水準は、連邦政府の規制集(CFR; Code of Federal Regulations)、とくに 21CFR 312.23(a)(7)(i)に従う必要がある。しかしながら、とくに再生医療用途や癌ワクチンなどにもちいられる細胞製剤に関しては、”Guidance for

reviewers: Instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy INDs” (draft guidance, 2003 年 8 月) が発表され、規制側 (FDA 審査官) および開発者 (大学や製薬企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方について記されている。

細胞製剤をふくむ昨今のバイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関やバイオベンチャーの施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭においた 1978 年 9 月の医薬品・生物製剤に関する cGMP (Good Manufacturing Practice) 基準を定めた連邦行政規則(21CFR 210/211)、あるいは 1991 年の Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal)への対応が困難になってきている。そこで、2006 年 1 月、FDA の CDER および CBER から”Guidance for Industry: INDs – Approaches to Complying with CGMP During Phase 1” (以下、「cGMP during Phase 1」)がドラフトガイダンスとして発表された。本ガイドラインは federal registry として CFR には収載されていないが、細胞製剤などを用いた Phase 1 臨床試験に対する当局の考え方を示すものとなっている。

組織医療品に関しては、医薬品や細胞製剤の GMP 基準よりもさらに規格の設定が困難であることがあり、弾力的且つ個々の事例に応じた対応が必要と考えられるようになった。そこで、医療や移植に用いられる組織 (臍帯血も含む) について、2004 年 11 月に current Good Tissue Practice (GTP) 基準が公表され、現在は本基準に基づいた規制と行政対応が行われている。

D. 考察

米国においては、IND 制度の存在と運用によ

り、大学等研究機関によって主体的に行われる臨床試験(わが国における未承認薬、新規医薬品の臨床研究に相当)と企業が主体となる治験との区別がなく、一元的に FDA が科学的に審査を行っていることが特徴といえる。そのため、行政 (FDA) による国内の未承認薬の臨床試験の一元管理、科学的データの整備、国民への情報提供、そして審査事例の蓄積と迅速化が維持されている。

該当なし

再生医療に関する安全性評価は、細胞製剤 (cGMP)、組織(GTP)は生物製剤として扱われ、スcaffolds (足場) 等の組織工学利用製品に関しては医療機器の範疇として分類されるため、しばしば combination products として複数の部署において審査を受け、さらにその調整部門も存在している。

バイオテクノロジー利用製品の安全性評価の科学的側面については、米国の場合も日本の考え方とほぼ同様であるが、ガイドラインの扱われ方や基準の柔軟な運用には本邦と異なることが明らかになった。

E. 結論

本邦における細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成に関しては、米国および欧州の状況をさらに調査し、国際社会で共通に安全、迅速に使用することができることに留意することが必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

フランス及び EU に於ける細胞治療薬の規制状況

分担研究者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所

EU では、細胞治療薬に関する新たなガイドライン案の公表と、組織工学製品を含めた細胞治療薬の全ての審査を EMEA で行ういわゆる中央審査化を進めようとしている。こういった規制上の大きな変化は、EU 域内では、統一された基準で、より適切に細胞治療薬の品質・安全性・有効性評価を実施していこうとするものであり、わが国の規制においても非常に参考になるものである。

EU の新たな動きに対応したフランスにおける細胞治療薬の規制について調査研究を行い、バイオ医薬品安全性監視（biovigilance）制度や独自のトレーサビリティの確保政策などをとっていることが明らかになった。

A.序文

バイオテクノロジーの進歩や発生学、細胞生物学の驚異的な進展により細胞そのものを用いて疾病の治療を行うという細胞治療（再生医療）の開発が急速に進んでいる。この細胞治療（再生医療）に用いられる細胞組織利用医薬品等については、その主体である細胞のもつ特殊な性質、すなわち細胞という極めて複雑な構造を持ち、かつ生きて細胞とダイナミックな特性を併せ持つことから、従来の医薬品に適用されていた品質管理や、非臨床試験や臨床試験の必要事項は必ずしも適用出来るわけではない。従って、細胞組織利用医薬品の品質・安全性・有効性確保については、独自の規制が必要とされ我が国においても細胞組織利用医薬品等に適用される指針や基本的考え方から出されてきている。また、同様の指針が欧米からも出されており、基本的要件については大きな差異はない。しかしなが

らここ数年、欧米でも細胞治療薬の開発の進展を図るために、ガイドライン等の改正の動きも出ており、我が国でも、その開発の進展に伴い必要な事項について改訂していくことが望まれている。

細胞治療薬の開発は世界的レベルで実施されており、欧米ではベンチャー企業のみならずいくつかの大きな製薬企業も開発を進めている。EU 内でも、特にフランスでは細胞治療薬の開発が大きく進んでいるといわれていることから、本年度は、フランスに於ける細胞治療薬の規制動向と EU での新たなガイドライン案の作成と関連づけながら、調査研究を行った。特に、規制の枠組みや、自己由来製品と同種由来製品との規制の違い、企業が製造する細胞組織利用医薬品・医療機器と大学や病院等が医療行為として実施する細胞治療との規制の差異、フランス国内での規制と EU 全体の規制の違いなどについても明らかにするよう

に試みた。

B.方法

フランス医薬品庁のバイオリジクスの責任者、Jean-Hugues Trouvin 博士、バイオリジクス評価チームの Pierrette Zorzi 博士、及び Zorzi 博士のチームのメンバーと、フランス及び EU の細胞治療薬の規制状況について説明を受け、日本の規制状況との対比しながら、意見交換を行った。意見交換の内容は次のとおりである。

- 細胞治療薬の規制の範囲（企業による製品開発と病院等の NPO 組織による臨床研究）と分類（自己、同種、異種細胞治療薬）
 - 細胞治療薬の分類に応じた品質・安全性確保のポイント
 - ウイルス等の感染因子に対する安全性確保（原料である細胞と製造に用いる血清や試薬、機器等から感染因子伝達の防止）
 - 細胞治療薬の非臨床試験
 - 細胞治療薬の基礎開発から非臨床試験を受けて、IND 申請や承認申請で、それぞれの段階で必要なデータと審査のポイント
 - Pharmacovigilance に加え治験製品に関する Biovigilance の実施について
- また、EMA から出されている細胞治療に関連するガイドラインや基準、さらには最新のガイドライン案についても調査研究の対象とした。

C.結果

1. フランスに於ける細胞治療薬の定義とその範囲

細胞治療（Cell therapy products）の定義としては生きて細胞を用いた治療法を指すとされている。治療に用いる細胞製品としては、ヒト自己由来細胞、ヒト同種細胞、異種動物由来細胞を用いたヒト用医薬品に分類され、体外で一定の加工をされたものとされている。また、細胞とマトリックスやスキャフォールドなど複合化した製品も含まれる。使用目的としては、病気の治療のみならず予防も含まれている。また、臍帯血バンクなどの公的バンクに由来し、造血幹細胞移植のような行為も細胞治療の範囲に含まれており、我が国は移植医療と切り分けていることとは大きく異なっている。治験薬としての承認から、製造承認、及び製造機関が、細胞治療薬に関連する承認の対象とされている。（表 1-3）

表 1. フランスにおける細胞治療の定義

- ヒト自己由来細胞、ヒト同種細胞、異種動物由来細胞を用いたヒト用医薬品
- 特性解析された細胞治療薬を用いる
- 病気の治療や予防

表 2. 細胞治療薬での承認の対象（1996）

- 治験薬としての承認
- 製品としての承認
治療医薬品
非営利機関で用いる製品（院内）
- 製造機関の承認
営利私企業（製薬企業等、製薬企業とは限らない）
公的機関

表 3. 細胞治療薬は営利企業が製造する製品と病院等で製造される製品に分類される