

200607077A

厚生科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた
社会受容の在り方に関する研究

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 川上 浩司

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究

川上浩司 ----- 3

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

総括研究報告書

再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究

主任研究者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

本邦における再生医療の普及に向けて、国内外の医薬品審査行政機関における安全性ガイドラインを調査・検討し、また研究者や民間からのヒアリングにより実施上のボトルネックを抽出することで、細胞等を用いた再生医療の安全性確保に必要な評価・検証方法を提案する。さらに、社会・国民に受け入れられるよう、オープン議論、広報と啓発も兼ねて国民シンポジウムを企画・参集し、再生医療の実施を支援する体制を整えていく。

A. 研究目的

わが国において細胞・組織・臓器を使用した再生医療を実現化する場合には、ドナーの理解、基礎研究を行っていく際の細胞供給バンクシステムの整備などに加えて、臨床研究を遂行する場合には薬事法の適応範囲内および適応外においても認可行政側の対応を整備し、またその対応のためにも安全性の評価基準を設置しなければならない。再生医療を受ける患者の立場としては、国家としての行政対応、患者保護（臨床試験の段階においては被験者保護）、場合によっては細胞・組織の流通由来の明示、製造における安全性の担保が懸念事項となる。再生医療の研究振興のみならず将来の普及のためは、現在から厚生労働行政の一環として社会受容に関連する上記の事象を整理、解決して

いく必要がある。

現状では、細胞再生医療にはautologous（自己由来）およびallogenic（同種由来）の2つのクラスが存在する。自己由来の場合その開発は医療施設の医師・研究者主導の臨床研究あるいは治験、同種由来の場合は通常は薬事法の規定内にはいるために治験として行われている。また、臓器・組織を利用した再生医療においては、xenotransplantation（異種由来）あるいは同種由来の場合があり、これらは医療機器の範疇で取り扱われることが多い。しかしながら、米国においては、所轄官庁である食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）によりこれらは殆どbiologics（生物製剤）の範疇内で審査・医療（臨床試験）が行われている。さらに、先端医療に関しては、研究者主導の研究成果応用・医師主導臨床研究・企業主導

によらず、すべての未承認製剤の臨床試験は FDAにより審査・認可をうけて実施する必要がある。このため、大学等アカデミアにおける再生医療研究と産業化に向けた治験が同時に被験者の安全性を担保される努力がされつつ実施されていることになる。

以上のような現状と事実を踏まえて、我が国において再生医療の普及に向けて研究を進めていく。本研究の成果は厚生労働省、文部科学省

を中心にバックアップしている再生医療が現実化した際に国民に受け入れられる素地を形成し、それによって先端医科学という学問の更なる発展、先端医療の普及と国民の健康の増進、さらに国策としての新興産業としても再生医療を国際社会に発信し得るインフラ構築を形成するという効果があると信じる。

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た。

また、日本国内で再生医療に関係する研究者、企業、臨床試験や医療を行う医療施設・医師、審査当局（医薬品医療機器総合機構）からヒアリングを実施し、再生医療を推進するにあたっての科学的懸念事項、医療現場での懸念事項、倫理的・社会的懸念事項、および行政側としての諸問題についてまとめた。

（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による再生医療の審査・認可の仕組み

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。

FDAは、7つのセンター・部署から構成されている。うち再生医療関連の認可行政機関としては、生物製剤および関連機器を扱うCenter for Biologics Evaluation and Research(CBER)が存在する。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。

C-2. 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 consent 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。

引き続き IND 申請となる。FDA は申請パッケージを受理し、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。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。

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-3. 再生細胞治療の審査ガイドライン

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。

C-4. 日本国内で再生医療に関係する研究者、企業、臨床試験や医療を行う医療施設・医師、審査当局（医薬品医療機器総合機構）からのヒアリング結果

日本国内で大学発の技術などを用いて再生医療の開発を行っている企業 10 社の経営・開発の責任者および医薬品医療機器総合機構の審査担当の方から、意見を聴取した。まず、日本における開発段階での問題点としては、以下のような項目が挙げられた。

表 ヒアリング調査結果：日本における開発段階での問題点・改善が望まれる点

	問題点・改善が望まれる点	企業数			
		自家	他家	遺伝子	その他
製法・技術関連	規格・基準関連				
	品質確保(受け入れ、出荷、製造工程等)の基準・規格の決定・管理が困難	4	2		
	品質・安全性・有効性等の評価システムの確立や基準の標準化が必要	3	1		
	細胞培養の評価システムの確立と標準化が必要	1			
	不純物の適正値が不明	2	1		
	GPOIに関して統一基準がない	1			
	GMP関連				
	GMP準拠施設を設計・建設する際の構造基準が不明確	1			
	治療用GMPが何かばっさりしていない	1	1		
	製品が均一でなく、品質管理にも企業ごとにバラつきがある	5			
その他					
成分の抽出・精製・滅菌ができない	1				
細胞ソースの入手が困難	1	1			
遺伝子治療薬のデータベースが当局にない				1	
安全性の基準が不明(腫瘍原性、免疫原性等)	3	2			
有効性の確認がどこまで必要か不明	1	1			
安定性の自家・ルールがない(保存性、細胞活性)	1				
臨床					
自家でデータを共有できないことがある	3	1	1	1	
臨床試験					
別室を兼用的に	3	1			
薬業用細胞、細胞の入手が困難	1	1			

開発上の主な問題点としては、規格・基準、品質管理に関連する意見が多く認められた。

また、日本における法規制や社会的側面での問題点や改善点が望まれる点としては、以下のような項目が挙げられた。

表 ヒアリング調査結果：日本の法規制・社会的側面での問題点・改善が望まれる点

	問題点・改善が望まれる点	企業数			
		自家	他家	遺伝子	その他
法規制関連	医師法と薬事法の並存が問題	2			1
	バイオロジクスのカテゴリーが必要	3			1
	自家と他家の区別化が必要	1	1		
	combination productが多数あるので複数のフレームアップが必要	1			
	ガイドラインの裏づけが必要	3			
	細かく分かれた臨床試験の簡略化が必要	1	1		
	審査に時間がかかる、対応が遅い	2			
	preINDのハードルが高い	3	2		
	効果等を通常の医薬品と比較する傾向にある	1			
	グループ審査で委員が統一されていない	1			
社会的側面					
事前相談を充実させてほしい	4	1		1	
社会的インフラ整備(医療待所、医療機関の体制等)の必要性	2				
再生医療に対する患者や一般社会の理解不足	1	1			
マスコミ制度の正しいあり方が必要	1				
人材不足(細胞培養、薬理研究、製品開発等)	2	1			
細胞の品質管理に関する発達の必要性	1				
その他					
NDA後の薬価算出の業務がない	2			1	

行政の立場からの意見も総合すると、法規制関連ではバイオロジクス(生物製剤)のカテゴリーの設置の要望が多く、審査について確認申請のハードルが高いという問題点などが浮き彫りとなった。

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。

再生医療を含む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。

それに伴い、再生医療を事業化し開発する企業は、日本の規格、基準、品質管理などに関するガイドライン(医薬発 1314 号通知など)をより整備し、かつ弾力的な運用を求めていることがわかった。

E. 結論

本邦における再生医療の発展と社会への受容の実現のためには、行政的なガイドラインなどのインフラ整備が急務であることがわかった。次年度以降、欧州の規制の状況、欧米の再生医療開発の状況をさらに調査する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Koji Kawakami. Research and development of the regenerative medicine products in Japanese academic institutes. 欧州医薬品情報学会 (DIA). オーストリア, 2007年3月27日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					