

For the Medical, Pharmaceutical and Biotechnology Industries

Special Report:

The 3rd DIA Multitrack Workshop in Japan

第3回DIAジャパン総合ワークショップ

Scientific Review & Clinical Development of Advanced Therapeutics and Biologics

先端医薬・生物製剤における科学的審査と臨床開発

Special Feature on Drug Discovery

The Era of Glycan Profiling Has Come / 糖鎖プロファイリングの時代到来

Enhancing Drug Discovery with HTFS / HTFSを用いた創薬の推進

Galapagos and GSK's Alliance / カラバゴス社とGSK社の連携

Next Generation Antibodies with Enhanced ADCC

ADCC活性の増強を可能にした次世代抗体医薬

Feature on the Americas

Outsourcing Clinical Trials in the Americas

米国および中南米における臨床試験アウトソーシング

Business Strategy & Others

European Disinfectant Testing / 欧州の殺菌消毒試験

Singapore's Life Science Revolution / ライフサイエンスのハブを目指すシンガポール

Conference News

IBC's Drug Discovery and Development Summit, Japan

DIA Annual Meeting Report, USA

DIA 2007 EuroMeeting, Vienna, Austria

Special Report from The 3rd Multitrack Workshop in Japan スペシャルレポート：第3回DIAジャパン総合ワークショップ

本レポートは、2006年10月に東京にて開催された第3回DIAジャパン総合ワークショップの中から、川上浩司氏（京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野教授）の基調講演“Scientific Review and Clinical Development of Advanced Therapeutics and Biologics”の概要をまとめたものである。

ポストゲノム時代に突入した現在、疾患の原因遺伝子をターゲットとする分子標的医薬などのいわゆる「バイオ医薬」の研究開発が世界的な潮流となっている。このような細胞や遺伝子をターゲットとする医薬品の研究開発では、従来の製薬企業における研究開発よりも、大学などのアカデミアにおける基礎研究から探索されたシーズを開発へつなぐほうがより効果的である。

しかしながら、日本においてはこのような医師・研究者による臨床研究の実施方法や費用に関する問題、規制当局側の審査・認可業務に関する問題など多くの課題を抱えている。

川上氏はこれらの問題点について生物製剤にフォーカスして日米の比較を示しつつ、産官学連携の必要性を唱えるとともに、今後日本が取り組むべき改革について提言した。

This report summarizes Keynote Presentation on “Scientific Review and Clinical Development of Advanced Therapeutics and Biologics”, delivered by Prof. Koji Kawakami* (Professor, Dept of Pharmacoepidemiology, Kyoto University, Japan) during the 3rd Multitrack Workshop in Japan held in October 2006 in Tokyo.

In the post-genome era, so-called “bio-pharmaceuticals”, such as molecular-targeted drugs against the causal gene of diseases, are increasingly becoming the main stream of drug research and development. Such R&D, using cells/tissues or genes, is more effectively performed in the academic environment as translational research (universities, research institutes/hospitals) rather than pharmaceutical company laboratories.

In Japan, however, there are accumulated issues including complicated methodology and funding for clinical research to be conducted by physicians/researchers, review and approval system related problems, including lack of experience of the officers at the regulatory agency.

Focusing on “Biologics”, Prof. Kawakami discussed differences between FDA and PMDA (regulatory agency in Japan under the Ministry of Health, Labour and Welfare), showed future perspectives that Japan has to seriously and urgently tackle, and made proposals towards collaboration of industry, regulatory agency and academia.

先端医薬・生物製剤における科学的審査と臨床開発について Scientific Review and Clinical Development of Advanced Therapeutics and Biologics

川上浩司 京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 教授

Koji Kawakami, MD, PhD

Professor, Dept. of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine & Public Health, Kyoto University, Japan



生物製剤とは何か

米国における生物製剤の認可行政機関であるFDAのCBER (Center for Biologics Evaluation and Research; 生物製剤評価研究センター)の定義によれば、生物製剤とはヒトや動物、その他の生物など、いわゆる“living source”に由来する細胞、組織、遺伝子などに修飾を加えてヒトの治療法として用いるものの総称である。多くの生物製剤は規格化(characterization)が困難な複合物であり、他に治療法のない疾患や症状に対する先端医療として用いられ、バイオテクノロジーを駆使して製造されている。

現在、FDAのCBERにおいて審査・認可を受ける品目リストをTable 1に、また、実際に日・米にて開発中の生物製剤例をTable 2に示す。

What are Biologics?

The word “Biologics” is a terminology for materials derived from “living sources”, such as cells/tissues and genes from humans, animals and/or microorganisms. Most biologics are complex mixtures that are not easily identified or characterized, and most biologics are manufactured using biotechnology including gene manipulation. Biological products often represent the cutting-edge of biomedical research and, in time, may offer the most effective means to treat a variety of medical illnesses and conditions that presently have no other treatments available (definition by CBER at FDA).

Current list of Biologics at CBER is shown in Table 1, and some examples of biologics under development in Japan and the US are shown in Table 2.

表1 FDA (CBER)において審査・認可を受けている生物製剤の品目リスト
Table 1. List of Biologics (CBER, FDA)

- | | |
|--------------------------------|--|
| ・細胞治療&遺伝子治療 | - Cellular & Gene Therapy |
| ・ワクチン(癌ワクチン, 感染症に対する予防的ワクチンなど) | - Vaccines (tumor, prophylactic) |
| ・アレルギー(アレルギーパッチテスト, 診断用テスト) | - Allergens (Allergen patch tests, diagnostic tests) |
| ・医療用デバイス(HIV診断キット, 他) | - Devices (HIV test kits, etc) |
| ・移植用組織(骨, 皮膚, 角膜, 他) | - Tissue (bone, skin, corneas, etc) |
| ・血液(血液成分, 関連製剤) | - Blood (blood components and related products) |
| ・異種間移植 | - Xenotransplantation |

表2 開発中の生物製剤の例 (主として日・米, 一部UK) (PはPhase)
Table 2. Some examples of Biologics under development: Japan and US (*UK) (Phase)

Biologics	Japan	USA (*UK)
Gene Therapy 遺伝子治療	Anges MG (大阪大発) HGF vascular disease (angiogenesis/血管再生治療) (P2 in US, P3 in Japan)	遺伝子治療として承認されたものはまだないが, P3に入っているものがある。
	Oncolys BioPharma (岡山大発) Telomelysin®(hTERTp-Ad5, for various solid tumors) (P1 in US)	Introgen Adenovirus-p53 (head & neck cancer) (P3)
Cancer Vaccines 癌ワクチン	GreenPeptide, Co. (久留米大発) Peptide vaccine—"tailormade" (P1 in Japan)	Vical, Inc Malignant melanoma DNA vaccine (HLA-B7) (P2)
		Cell Genesys GM-CSF (GVAX) for prostate cancer (前立腺癌) (P3)
Cell & Tissue Therapy 再生治療	BCS, Inc (東海大と共同開発) Autologous skin regeneration (自家皮フを用いた再生) (preclinical)	*Intercytex (UK) Topical woundcare product for persistent chronic wounds 褥創, 静脈性潰瘍 (P3)
Blood Substitutes 血液代替物	Oxygenix, Co., Ltd. (早稲田大発&慶應義塾大学発) Artificial Red Blood Cells (OXY-0301) 人工酸素運搬体 (preclinical)	
RNAi RNA干渉, siRNA薬		Alnylam Pharmaceuticals Direct RNAi™, ALN-RSV01 (respiratory syncytial virus) (P1)
		Sirna Therapeutics, Inc.** Sirna-027 (siRNA for AMD) (P2) (*acquired by Merck in Oct. 2006)

米国FDAにおける生物製剤の審査プロセス

米国でclinical trialを実施したい企業や大学の研究者、大学発ベンチャーなど(すべてsponsorと呼ばれる)は、例外なくIND (Investigational New Drug Application)を準備してFDAの該当機関に提出し、承認されれば臨床試験を開始できる。すなわち、未承認薬のclinical trialsはスポンサーが製薬企業であれ、アカデミアであれ、すべてIND制度による一元管理になっている。

なお、IND申請に先立ち、スポンサーはpre-INDと呼ばれる予備審査を受けることができる。これはIND申請内容を簡略化して記載し、かつ、FDAに質問したい事項を含んだプレゼンテーションパッケージのようなもので、IND本申請におけるポイントや質問事項、問題点などを事前に無料相談できる制度である。

Pre-INDに引き続き、IND申請となるが、たとえば、遺伝子治療を例にとると、CBER内のOffice of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT)が審査・認可業務を担当しており、その中の3部門の審査官による審査の流れはFig. 1のとおりである。

Review Process of Biologics at CBER (FDA)

In the US, companies and academia, bioventure companies from universities are called "sponsors", and all sponsors are requested to submit IND (Investigational New Drug application) to FDA. If approval is given, they can start the clinical trial. As such, regardless of companies and academia, clinical trials for non-approved drugs (and/or indications) are centrally controlled by FDA.

Sponsors may request preliminary advice from FDA as a form of pre-IND. Pre-IND is a kind of abbreviated presentation package which includes key points (description of the product, description of clinical indication and approach), identification of specific issues and various questions to be addressed by FDA at free of charge.

Taking a gene therapy as an example, review will be done by three review divisions under Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT) at CBER as shown in Fig. 1.

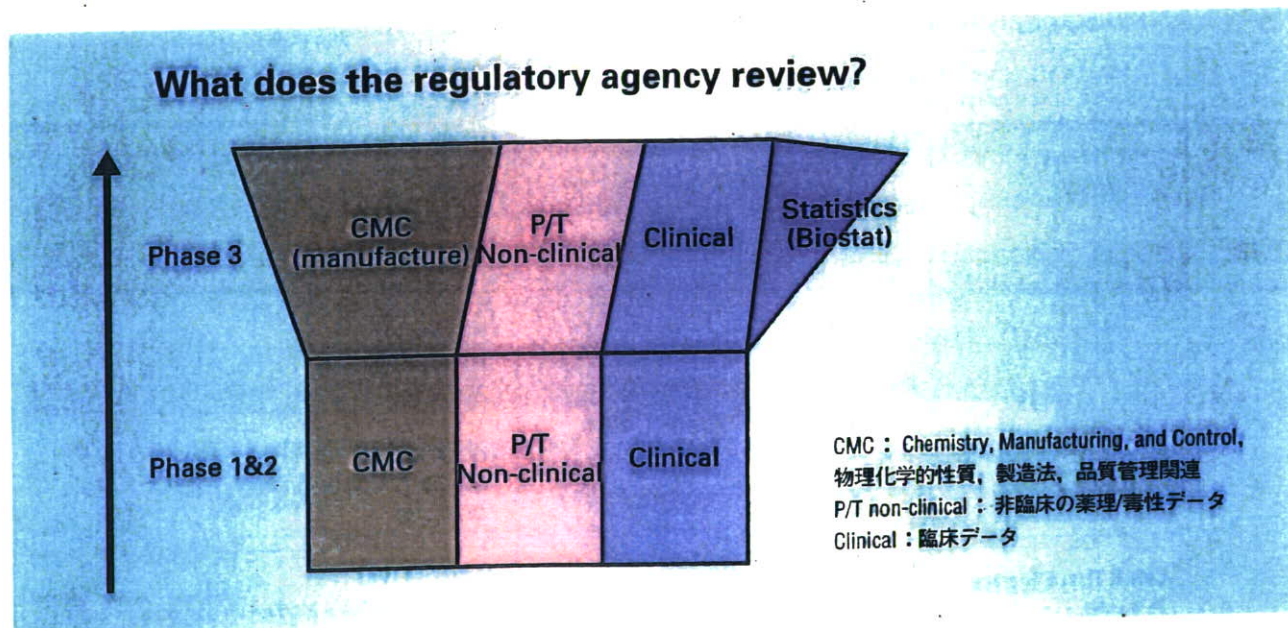


Fig. 1 Evaluation Process of CBER (FDA)

IND申請後、FDAは30日以内に審査結果をスポンサーに通知する。先端医療の場合は院内・研究室内製造であることが多いため、製造工程や製造場所が変わった場合、どのように品質を確保するかなどのcomparabilityも非常に重要になってくる。

生物製剤の場合は従来の合成化合物と異なり、最初に臨床試験を実施してみないとわからない点が多々あるため、開発を進行しながら製剤の規格化(characterization)やGMPの準備を行うことになる(Fig. 2)。生物製剤の審査で特に重要視される事項をTable 3に示す。

After submission of IND, FDA is supposed to inform the review results to the sponsor within 30 days. In the case of advanced therapy, the product is usually manufactured in the hospital/university lab, comparability tests are also very important to ensure the quality and homogeneity of the product when it is manufactured by different manufacturing processes at different laboratories.

Unlike the conventional chemically synthesized compounds, there are various unknown matters. Therefore, its clinical trial will be eventually done

Product Development of Biologics

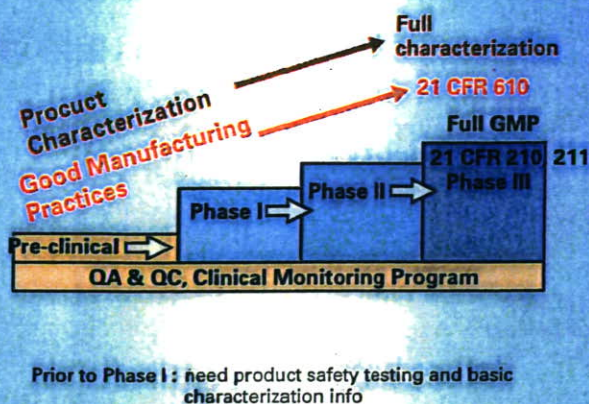


Fig. 2 Product Development of Biologics 医薬品候補としての生物製剤の開発

日本における審査の流れ：臨床試験と臨床研究

日本の審査機関としての医薬品医療機器総合機構 (PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)では2007年までに350名のスタッフを擁することを計画しており、そのうち生物製剤の担当官数は2006年の19人から29人への増員が決定されている。ちなみにFDAはスタッフ総勢約9000人、CBERは約800人体制である。

日本では、製薬企業が規制当局への新薬承認申請を前提として実施する臨床試験(すなわち「治験」と、病院の医師・研究者が製薬企業からの依頼とは無関係に、企業から医薬品等の供与を受けずに実施する医師・研究者による「臨床研究」(意味的にはpatient-oriented research)という道がある。前者は新薬の有効性と副作用を調べることを目的としており、薬事法に則って行なわれ、治験を実施しない限り規制当局の承認は得られない。一方、後者は医療行為として医療法(Medical Affairs Law)の下で実施されるもので、臨床研究終了後のゴールとしては、当該病院の中だけの「先進医療」あるいは「高度先進医療」として認められてきた(Fig. 3)。

しかし2006年7月、従来の高度先進医療と先進医療が統合され、同年10月より特定療養費制度が廃止され、保険導入を前提とする新たな制度(新たな枠での先進医療)が導入されることになった。したがって、今後は臨床研究であっても申請要件が治験なみに厳しくなることが予想され、結局は治験として申請するほうがよいのではないかと考えられている。いずれにしても、米国の臨床試験がFDAへのIND申請という形で一元化されてい

表3 生物製剤の審査で特に重要視される事項
Table 3. Regulatory Concerns Common to All Biologics

- 安全性—Product Safety
細菌、エンドトキシン、マイコプラズマなどの混入
やウイルスなどの感染の有無
Sterility, endotoxin, mycoplasma, adventitious agents
- 製品の特性—Product Characterization
製剤そのものの特徴、力価、純度、その他
Identity, potency, purity, other assessments
- 製造工程の管理法—Control of the Manufacturing Process
品質、プロセス内の試験、施設、標準手順書、記録管理、QA/QC
Quality of materials and in-process tests, facility, SOPs, record keeping, QA/QC
- 再現性/ロット間の均一性—Reproducibility/consistency of product lots
各ロットにおける候補物の放出試験
Lot release testing of the final product

in parallel with the product's characterization and GMP preparation processes (Fig. 2). Especially important matters for biologics during the FDA review are shown in Table 3.

Review Pathway in Japan: Clinical Trials and Clinical Research by Academia

PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) is the regulatory agency in Japan, according to them, 350 officers will be secured during 2007. Among them, officers in charge of biologics department will be increased from 19 in 2006 to 29. In comparison, number of officers at FDA is approx. 9,000, and 800 for CBER.

In Japan, clinical trials to be sponsored by pharmaceutical companies is called "Chicken (clinical trials)" in Japanese (be careful not "chicken" in English!), and clinical trials to be performed by academia (physicians/researchers), which is not requested by pharmaceutical companies nor received any funds from companies is called "Clinical Research", meaning "patient-oriented research" in another word. Purposes of the former is to assess the efficacy and adverse events of the product, and the latter is to be performed as a part of medical treatment. Approval from the regulatory agency will not be given to the latter case, as it is regarded as advanced therapy as a goal at the performing hospital, and therefore, the application is limited to the hospital only (Fig. 3).

In July 2006, however, the "advanced therapy" and "highly advanced therapy" were combined to a new system, which will lead to make the clinical research more rigid just like "Chicken" by com-

るのに比べ、日本では製薬企業による臨床試験と、医師・研究者によって実施される臨床研究の2つの方法があり、システムが複雑である。

panies, or, completely the same system might be introduced in the near future. As such, unlike centrally controlled system by FDA, the current system in Japan is much more complicated.

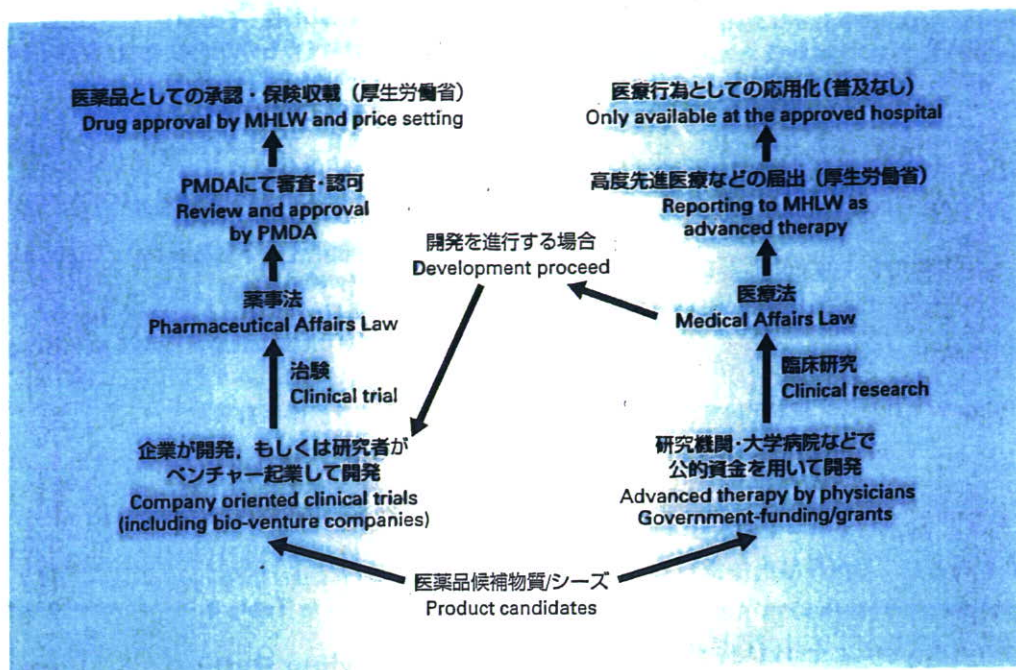


Fig. 3 日本における臨床試験(治験および臨床研究)の現状
Pathways of Clinical Trials (by company or academia) in Japan

日本における臨床試験実施に関する問題点

以上、日本における問題点をまとめると次のとおりである：

- 1) 大学の研究者にとってしくみが複雑。臨床研究として実施したとしても、いつかはベンチャー企業をつくるかライセンスアウトして臨床試験をやり直さなければ承認は得られない。
- 2) PMDAは医師による臨床研究の審査を行って来なかったため、生物製剤のような先端医療に関わる医薬品を扱った経験がない。したがって審査に時間がかかる。
- 3) 米国では臨床試験が一元管理され、ウェブなどで公開・宣伝されて普及しているが、日本では規制当局に臨床試験データベースが構築されておらず、宣伝・普及していない。

近年、日本の製薬企業による臨床試験の海外実施が急増している。このような状況を打破するため、経済産業省も治験体制の改革に向けて厚生労働省に働きかけており(第6回ライフサイ

Problems in Japan Towards Performance of Clinical Trials

Problems in Japan can be summarized as follows:

- 1) Because of the double pathways in Japan, the system itself is complicated procedure for academic researchers.
- 2) The agency (PMDA) lacks experience on the advanced products (such as biologics) because they have not reviewed academic researchers-sponsored clinical trials so far.
- 3) In the US, database of clinical trials has been set up, and promoted on the web for public. However, the formalized database of clinical trials is not set up by the authority in Japan, so, promotion has not been done properly.

In recent years, clinical trials by Japanese pharmaceutical companies are increasingly performed overseas. In order to put an end to such situations, the Japanese Ministry of Economy, Trade and Industry (METI) recently worked on and urged the need for urgent improvement towards the MHLW. It's now or never.

エンス・サミット)、厚生労働省の改革は待ったなしの必要性に迫られている。

今後の展望：産官学連携に向けて

川上氏は私見としながらも、PMDAあるいは日本版FDA(新組織)の創設により、臨床試験(治験および臨床研究)の審査・認可業務の一元化が望まれると述べ、京都大学の創薬・バイオ人材養成プロジェクトの取組みを照会しつつ、産官学連携の道を提示して講演をまとめた。

Future Perspectives: Collaboration among Industry, Regulatory Agency and Academia

"Although it is my personal opinion", says Prof. Kawakami, "I propose that PMDA or another new organization just like Japanese FDA, should consolidate the double pathways into one". By introducing a collaborative way among industry-regulatory agency-academia, which is currently planned at Kyoto University, he rounded up his lecture urging the necessity for the Japanese regulatory agency's urgent improvement.

〈川上浩司氏のプロフィール〉

筑波大学医学専門学群卒、横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒、医学博士。米国FDAの生物製剤評価研究センター(CBER)にて細胞遺伝子治療部臨床試験(IND)審査官、研究官を歴任後、米国内で大学、研究施設、企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。その後、東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座客員助教授を経て、2006年3月より京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野の2代目教授として就任(初代教授は福島雅典氏)。認可行政システム、先端医療に用いる新規医薬品・生物製剤の研究開発、臨床試験、市販後評価を通じて、当該製剤の薬理・薬効・副作用などをレギュラトリーサイエンスとして科学的に研究し、そのエビデンスに基づいて社会と対話をしていくことを基本理念としている。

現在、京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野教授、および、シンガポール国立大学薬学部準教授を兼任。

Koji Kawakami, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University

After graduating from Tsukuba University School of Medicine, Japan (MD), served as Postdoctoral Fellow at CBER/FDA (USA) during 1999-2001.

Acquired PhD degree from Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan. Then worked as a Visiting Associate (IND Reviewer and Researcher) at CBER/FDA from 2002 to 2004. Appointed as Associate Professor, Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

Currently, Professor, Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Japan (since 2006), also Adjunct Associate Professor, Pharmacy Department, National University of Singapore (since 2005).

Email: kawakami-k@pbh.med.kyoto-u.ac.jp

細胞治療や遺伝子治療の審査関連、INDに関するより詳細なFDAの考え方については下記のガイドラインを参照：

For more details, please visit the following:

- Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDs.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.htm>
- Guidance for Industry: INDs—Approaches to Complying with cGMP During Phase I (January 2006)
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/indcgmp.htm>
- Guidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy INDs.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/gtindcmc.htm>

Clinical Research in Japan: Ways to Alleviate Unnecessary Regulatory Burdens



Koji Kawakami

Department of
Pharmacoepidemiology,
Graduate School of
Medicine and Public Health,
Kyoto University.
kawakami-k@pbh.med.kyoto-
u.ac.jp



Hiroko Yamane

Graduate Institute for Policy
Studies, Tokyo.
hiroko-yamane@nifty.ne.jp

Resumo

For drug discovery and development today, synergy between pure science, clinical research, and the organization of clinical trials is essential. In Japan, there is a delay in the institutional response to this need. This paper identifies one of the bottlenecks in the Japanese regulatory process. Clinical research undertaken by university researchers and medical doctors are not integrated into the Japanese drug approval procedure. Therefore, their efforts and research data are wasted in the inherently unpredictable nature of long and costly biomedical research. Collaborative efforts between companies and researchers/medical doctors should be encouraged through institutional incentives, by integrating university and medical clinical research *ab initio* into regulatory process. In order to achieve this, it would be necessary to promote commercial exchange of database information and short-term employment of researchers in those projects leading to regulatory approval.

Keywords

Biotechnology, biologics, drug development, regulatory science, clinical trial

1. Introduction

Across the world, the advent of genomics, genetics, and proteomics has posed a massive challenge to university researchers, pharmaceutical companies, and regulators alike. For drug discovery and development, the paradigm change in the late 1990s was radical. A wide range of new in-vitro technologies and techniques for animals and humans replaced traditional chemical manipulation, requiring not only more sophisticated investments, but also further education in science, basic research, and biotechnology. For companies, a massive increase in regulatory requirements both in the pre- and post-launch periods resulted in significant changes

in risks and benefits. For regulators, the need to ensure non-toxic, safe and effective drugs has led to significant delays in developing new criteria for judging whether medical inventions submitted for examination are indeed safe and effective. Concomitant to these difficulties, risks of over-regulation inadapted to actual needs have increased.

Since such a paradigm shift occurred, drug development has become closely linked to, and dependent on, the advancement of science and basic research. The new domain of research that arose from such a drug discovery process can be called "biopharmaceuticals" and it includes molecular-targeted

drugs against causal genes of diseases. Thus, researchers and companies have been drawn to work in the fields which are more or less common.

This paper attempts to identify bottlenecks in Japanese regulation and proposes ways to eliminate what seem to be archaic overlaps. In doing so, we aim at exploring the complex issues involved in fostering inventions in medical research that regulatory authorities may face, particularly in countries where universities and commercial companies had little in common before the introduction of biopharmaceuticals.

2. Common fields: biologics

According to the definition given by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) at the U.S. Food and Drug Administration (FDA), biologics are materials derived from "living sources", such as cells/tissues and genes of humans, animals and/or

microorganisms. Most biologics are manufactured using biotechnology, including gene manipulation.

They may offer effective means to treat a variety of medical illnesses and conditions that presently have no other treatments available. Examples of such treatments are cellular and gene therapy, vaccines, allergenics devices such as HIV test kits, and xenotransplantation.

In Japan, in comparison to the U.S. and the U.K., basic research in such fields as cell and tissue therapy, blood substitutes, and gene therapy has been relatively successful, whereas the development of therapeutic classes utilizing the technologies which are more closely related to genetics are lacking, as shown in Table 1.

Japanese regulatory paths, which are highly complicated for all fields of pharmaceuticals, are even more complicated for biotechnology products derived from cells, genes and tissues, which are regulated very strictly. For example, before submitting a clinical trial

Table 1: Comparison of Biologics under Development -Japan and U.S. (U.K.)

Biologics	Japan	USA (*UK)
Gene Therapy	Anges MG HGF vascular disease(angiogenesis) {P2 in Us,P3 in Japan}	Introgen
	Oncolys BioPharma Telomelysin®(hTERTp-Ad5,for vaious solid tumors) {P1 in US}	Adenovirus-p53 (head&neck cancer) {P3}
Cancer Vaccines	GreenPeptide, Co. Peptide vaccine- "Tailomade"{P1 in Japan}	Vical, Inc Malignant melanoma DNA vaccine(HLA-B7) {P2}
		Cell Genesys GM-CSF(GVAX) for prostate cancer {P3}
Cell&Tissue Therapy	BCS, Inc Autologous skin regeneration {preclinical}	*Intercytex (UK) Topical woundcare product for persistent choronic wounds {P3}
Blood Substitutes	Oxygenix, Co.,Ltd. Artifical Red Blood Cells(OXY-0301) {preclinical}	
RNAi		Alnylam Pharmaceuticals Direct RNAi™, ALN-RSV01(respiratory syncytial virus) {P1}
		Sirna Therapeutics, Inc.** Sima-027(siRNA for AMD) {P2} (** acquired by Merck in Oct. 2006)

application to the regulatory agency, the applicant must first apply to the same agency for review regarding the chemistry, manufacturing, and control (CMC) of the product. Thus, biotechnology therapeutics must go through multiple review processes before entering the clinical trial stage.

The hope Japanese industries placed in the future of Japanese biotechnology was, for a certain period of time, overwhelming. Approximately \$ 1 billion was invested in the field by 2004 to create a “mini-bubble”. However, the expectations fell dramatically because the efficacy of the investment was difficult to achieve. It appears that this disappointment came from the impression that regulatory mechanisms and institutional structure are not functioning favorably for the rational use of resources.

3. Regulatory paths in Japan

The process of discovering, developing, and obtaining regulatory approval for a medical invention involves “pre-clinical” and “clinical” stages. The pre-clinical stage consists of exploratory research, with a view to identifying drug candidates. These candidates are then further tested and developed until sufficient information is acquired, through both in-vitro and animal studies. The clinical stage requires a series of human clinical studies. The process may lead to regulatory approval, which has become increasingly rare. In the context of the pre-clinical stage, it may be difficult to distinguish between exploratory research and development, on the one hand, and testing to obtain regulatory approval, on the other.

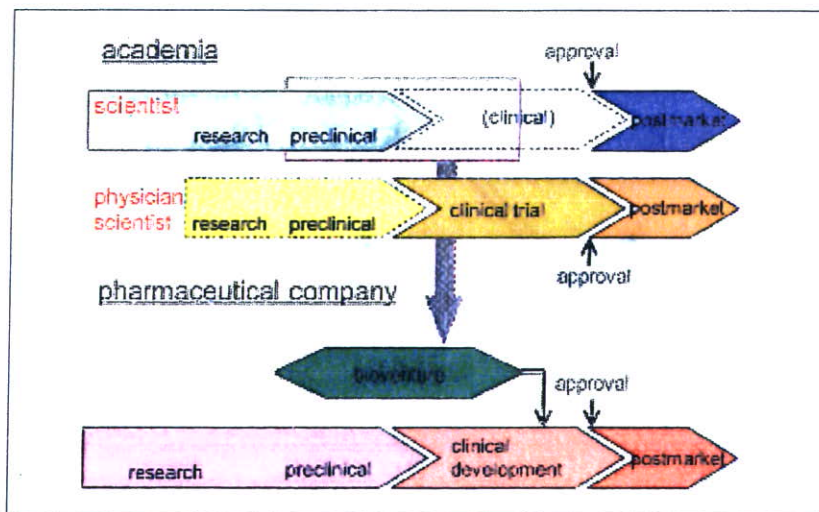
In this process where science, medicine and industry intermingle, one of the difficult questions is who leads the process of applying for clinical trials amounting to drug approval. In the U.S., companies,

academia, and bio-venture companies from universities are called “sponsors”, and all of them can submit an Investigational New Drug Application (IND) to the FDA. They are subject to FDA control without exception. This provides different stake-holders such as researchers, medical doctors, and pharmaceutical companies with flexibility in drug development.

In Japan, by contrast, under the pharmaceutical affairs law (called “Chicken” in Japanese) clinical trials can be sponsored only by pharmaceutical companies. These trials, to be performed by physicians and researchers, constitute a separate category called “clinical research” of unapproved therapeutics, which is also regulated under the medical affairs law. Generally, the term “clinical research” is understood to be “patient-oriented research” partly comprising medical treatment. However, in Japan, this includes clinical testing not only of approved drugs for the purpose of expanded use but also of non-approved drugs, which is performed only by medical doctors and only in hospitals. Clinical research has become increasingly important for biological and therapeutic drug development, for the purpose of ameliorating the efficacy of the existing drug or enlarging its therapeutic scope. This is partly because recent biological drugs and treatments target individual genetic or other particularities that cause the diseases in question rather than symptoms.

Importantly, those who undertake clinical research cannot obtain any approval from drug regulatory authorities called the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Clinical research may be integrated into the “Chicken” process led by pharmaceutical companies, but this requires that researchers and medical doctors decide in advance on the purpose of their research. Moreover, clinical data obtained from initial clinical research cannot be used in “Chicken” protocol design and drug approval.

Chart 1: The Role of Academia and Pharmaceutical Companies



This system of completely separating clinical research from the drug approval process has two kinds of inefficiencies. If clinical research yields promising results for drug development after years of work, the team has to return to the initial stage of clinical trials to go through the "Chicken" process, as Chart I shows. Secondly, the two separate systems have no common information database to share.

What should be the direction of regulatory reform? First of all, regulatory approval systems should be conceived of on the principle that researchers and medical doctors are given the option to use their clinical data for regulatory approval purposes when they think appropriate, taking into account the inherently unpredictable nature of long and costly biomedical research. This means that any rigidity at the entry level should be avoided. Secondly, collaborative efforts between companies and researchers/medical doctors should be encouraged through institutional incentives. Examples of such incentives include mechanisms for encouraging commercial exchange of database information and short-term involvement or employment of researchers in projects leading to regulatory approval.

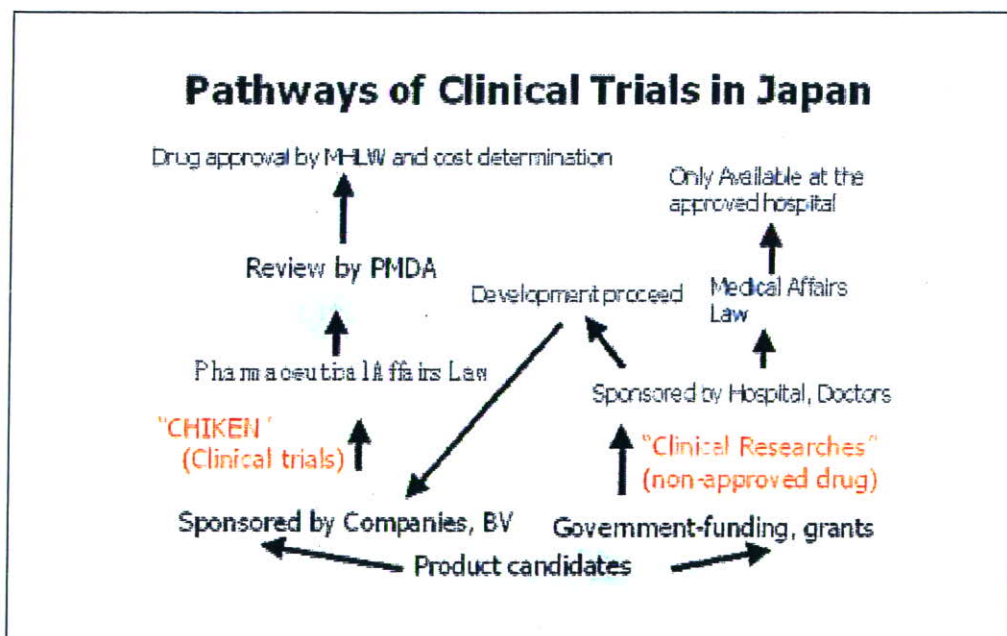
Most importantly, uniform and clear approval criteria should be established by the regulatory authorities. This last element is lacking in Japan, causing a significant waste of information, time, and professional skills. Japanese drug developers (*i.e.*, pharmaceutical

companies) are justifiably frustrated because the guidelines are not clear and explicit enough in explaining what is necessary. Furthermore, there is no open door policy in the regulatory agency for any questions.

4. Further exploration

Each country has different administrative traditions for encouraging science, technology, and medical research. Today, synergy between pure scientific investigation, clinical research, and organization of clinical trials is essential in drug discovery and development. Vested interests of each institution (and each person) in the past administrative structure, as well as political struggle on ideological grounds, tend to have disproportionately negative impacts on the advancement of science and technology. Each country should evaluate the efficiency of its own administrative and regulatory systems for drug development in a collaborative and objective manner. The ultimate goal of drug regulatory agencies is to ensure safety and efficacy of drugs and therapeutics and that scientifically sound preclinical and clinical data can be accepted by all regulatory agencies of the world after the approval of multinational clinical trials. This means that "one size fits all" data packages for safety and efficacy should be standardized at the highest level for any serious strategy of drug development. Inefficiencies in national regulations not based on science or reason should be re-examined as obstacles to sound drug and therapeutics development.

Chart 2: Pathways of clinical trials in Japan




* MHLW - Ministry of Health, Labour and Welfare

Bibliographic references

SPRINGHAM, D. G.; MOSES, V.; CAPE, R.E. *Biotechnology: The Science and the Business*, Second edition. Amsterdam: Harswood academic publishers, 1999.

Special report from the 3rd DIA multitrack workshop in Japan: Scientific review and clinical

development of advanced therapeutics and biologics, *Global Outsourcing Review*, v. 9, p. 10-15, 2007.

KAWAKAMI, K.; PURI, R.K. Regulatory expectation during product development for tumor vaccines. *Developments in Biologicals*, v.116, p. 53-59, 2004. 

About the authors

Koji Kawakami, M.D., Ph.D

Koji Kawakami, M.D., Ph.D., is a Professor and Chairman of the Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan. He serves also as a Senior Fellow (medicine) of the Japan Science and Technology Agency (JST-CRDS); and an Adjunct Associate Professor of the National University of Singapore (NUS), Singapore. After his training as a head and neck surgeon in Japan, Dr. Kawakami joined the Center of Biologics Evaluation and Research (CBER), United States Food and Drug Administration (FDA) and conducted a number of research projects in cytokine immunobiology, gene therapy, and targeted cancer therapy. In addition, serving as a regulatory product reviewer specialized in tumor vaccine and cancer gene therapy at the FDA, Dr. Kawakami had reviewed investigational new drug (IND) applications submitted from U.S. industries and academic institutes. Currently, Dr. Kawakami is conducting research projects focusing on drug health policy, pharmacoepidemiology, and targeted cancer therapies.

Hiroko Yamane

Hiroko Yamane is a Professor of Law at the National Graduate Institute for Policy Studies (GRIPS) in Tokyo, Japan. The Japanese government created GRIPS in 1997, mainly to train government officials both from abroad and from Japan, through M.A. or Ph.D. programs in Economics and Public Policy (<http://www.grips.ac.jp>). She specializes in Competition, Intellectual Property Rights and Trade Law. Her areas of study cover competition and regulation, licensing as well as various issues concerning Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), such as research and development, public health, and biological diversity. Between 2004 and 2006, she was a member of the WHO International Commission on Intellectual Property, Innovation and Public Health (<http://www.who.int/intellectualproperty>).

下巻の第3章に 変更させていただきます。

6. 細胞医薬の日米の考え方の違い

川上 浩司

米国においては、連邦政府食品医薬品庁（FDA：Food and Drug Administration）が規制官庁として臨床試験の審査と認可業務を行っている。新規の医薬品のみならず、細胞医薬を含む生物製剤の安全性と有効性を評価するためにヒトを対象とした臨床試験を実施する方法は、IND（Investigational New Drug）およびIDE（Investigational Device Exemptions）制度によって管理・運用されている。日本における細胞医薬の規制の考え方と臨床試験の実施にかかわる制度は、薬事法の治験と、未承認薬の臨床研究という2つの方法に大別される。細胞医薬を用いた臨床試験を実施する際の安全性の担保については、規格の設定、適用範囲などについて日米に大きな差異はなく、基本的な評価項目のフレームワークは同様である。

(2ル)
新薬
(1ル)
新規医薬品
候補薬

はじめに

臨床応用へ向けた細胞医薬の開発は、バイオテクノロジー技術の進歩と細胞工学の発展の恩恵を受けて、かつてないスピードで進行している。しかしながら、基礎研究の成果を臨床応用するために必要なヒトを対象とした臨床試験にかかる行政対応、そして最終的に医療現場で細胞医薬が使用可能になるための承認や薬価計算の考え方は、まだまだ事例を踏まえたうえでの発展途上であるといえよう。米国においては、行政当局が強力に臨床試験の審査と認可・支援を行っているが、わが国では制度的な問題もあり、細胞医薬のようなバイオテクノロジー医薬品の応用はまだまだ困難な状況にあるといえる。本稿では、米国における細胞医薬の規制の考え方、日本における細胞医薬の規制の考え方を解説する。

臨床試験の審査と認可業務を行っている。新規の医薬品や生物製剤の安全性と有効性を評価するためにヒトを対象とした clinical trial（臨床試験）を実施する場合は、その主体（sponsor）が大学などアカデミア研究者（の実施する未承認薬の臨床研究）、製薬企業、創業バイオベンチャーにかかわらずFDAによる審査・認可を受ける必要がある。申請者は所定の様式で、医薬品あるいはバイオテクノロジー医薬品（生物製剤）におけるIND（Investigational New Drug）申請を準備し、臨床試験の計画の概観、製剤の製造過程と規格の設定に関するデータ、製剤の薬理・薬物動態と毒性試験（非臨床試験データ）、臨床試験のプロトコル、施設実施施設における倫理委員会の承諾などを記載することが要求される。医療機器あるいはバイオテクノロジー医薬品とともに用いられる医療機器の場合はIDE（Investigational Device Exemptions）申請を行う。このような一元的な申請と審査制度により、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。

←ル

I. 米国における細胞医薬の規制の考え方

1. FDAによる審査・認可について

米国においては、連邦政府食品医薬品庁（FDA：Food and Drug Administration）が規制官庁として

key words

細胞医薬, IND 制度, 臨床試験, FDA, 癌ワクチン, 治験

ご多忙中のところ誠に恐縮ではございますが
ご校閲は 2月12日頃までにご返送して
いただければ幸いです。

図中の文字、タイトルはすべて打ち直しております。
ご確認よろしくお願いたします。

6. 細胞医薬の日米の考え方の違い

FDA は米国の規制当局として、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。

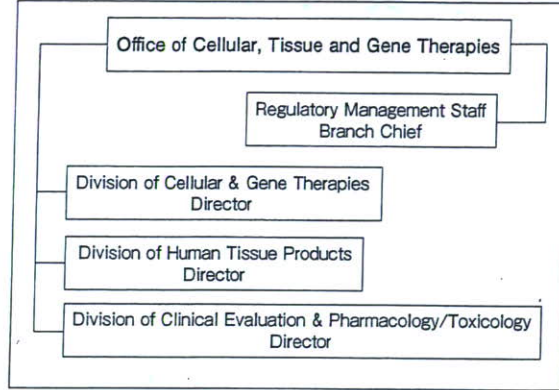
2. 細胞・組織を利用した生物製剤および医療機器の審査について

FDA は、7つのセンター・部署から構成されている。このうち医薬品などの認可行政機関としては、薬品を扱う 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 (再生医療を含む)
- ・ 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

が挙げられる。特に細胞医薬, 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) が細胞医薬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などに関係する部署である (図①)。

図① FDA-CBER における細胞医薬の規制関連部署



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、アメリカ国内で新規の医薬品候補物あるいは生物製剤の clinical trial を実施したい企業、大学の研究者など (sponsor) は、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、申請者は pre-IND と呼ばれる予備審査を受けることができる。引き続いて 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 (製剤, 非臨床, および臨床の3人の審査官) にパッケージを送付する (図②)。当該申請に pre-IND が行われていた場合は、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 申請者への質問事項, 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。申請者である企業あるいは研究機関の regulatory affairs (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

第6章

細胞移植のための周辺環境

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申請者に伝え、その後、上官の認証 (concurrency), 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、申請者 (あるいは臨床試験実施医師) 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、治験中に何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。

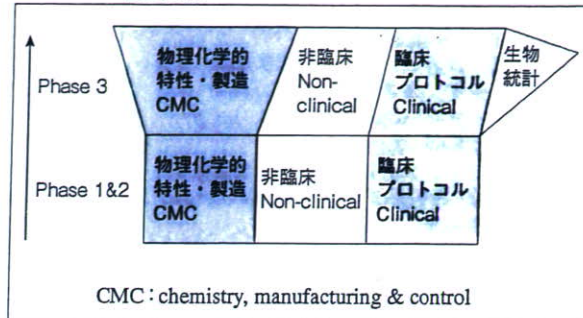
4. 細胞医薬の審査および認可の現状

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), 特に 21CFR 312.23 (a)(7)(i) に従う必要がある。しかしながら、特に再生医療用途や癌ワクチンなどに用いられる細胞医薬に関しては、"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。本ガイドラインにおいては、表に示すように細胞医薬としての特徴 (表①), 製造 (表②), 評価 (表③), その他 (表④) の各項目において審査が行われることが明記されている¹⁾。

5. Phase 1 cGMP について

細胞医薬を含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など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

図④ 米国におけるバイオ医薬品を用いた臨床試験の審査項目と開発段階



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、米国 FDA の CDER および CBER から "Guidance for Industry: INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1" (以下、Phase 1 cGMP) がドラフトガイダンスとして発表された。CDER と CBER の連名となっていることからわかるように、低分子化合物などの医薬品のみならず生物製剤 (バイオリジクス) をも対象として、Phase 1 臨床試験の試験物質 (治験薬) 製造の cGMP に関する当局の考え方を広く示したものである²⁾。

Phase 1 cGMP ガイダンスにおいては、大学などアカデミアにおける研究室レベルで製造される試験物、マイクロドーズなどの exploratory studies で使用される試験物・生物製剤などへの適用が想定されている。このうち、生物製剤にはワクチン、アレルゲン、体内診断用製剤、血漿由来製剤、血液・血液成分、遺伝子製剤、細胞医薬、異種間移植も含まれている。逆に、適用外となるのは PHS act (section 361) に限定的に規定されるヒト細胞あるいは組織治療用品、医療機器、Phase 2 あるいは Phase 3 にて使用される医薬品あるいは生物製剤、またすでに承認を受けている医薬品や生物製剤の適応拡大のための Phase 1 試験である。なお、ガイダンスに記されているように、臨床試験の被験者の安全性を担保するという基本的な CMC 審

表
図中の文字、タイトルはすべて打ち直しております。
ご確認よろしくお願いたします。

6. 細胞医薬の日米の考え方の違い

表① 細胞医薬としての特徴につき臨床試験申請に含まれるべきこと

1. 細胞 - allogenic, autologous
→ 細胞ソース, 修飾プロトコル, 採取方法, ドナースクリーニング, 病原体検査 (allogenic)
2. 細胞バンクシステム - Master Cell Bank (MCB), Working Cell Bank (WCB)
→ 安全性, アイデンティティ, 純度, 安定性
→ 細胞の活性度, 培養条件, 保存条件, 継代後のフェノタイプの安定性
3. 試薬
→ 最終製剤に含まれないこと (FBS, トリプシン, 成長因子, サイトカイン, 抗体, 抗生物質など)
→ ソース, 質, 品質保証 (CoA)
4. コンビネーションプロダクト
→ **SOPP** ガイドラインが公布済み
→ Office of Combination Products によるコーディネート

可の回答でしょうか。
指示はされています

「しりり」
⑤の SOP とは
どのでしょうか。

SOP
- in the
fundamental
operating
procedure
標準作業
手順書

査の精神に則り, 試験物の同一性 (identity), 品質 (quality), 精製度 (purity), 力価 (strength), 生物学的機能 (potency) はこれまでどおり審査される。また, 必要に応じて, 当局からの査察対応もありうるということが明記されている。

Phase 1 製剤の製造に際しての品質管理の要件としては, 明確な製造手順の記載, 適切にコントロールされた設備, そして正確かつわかりやすく記録された製造とテストのデータが望まれる。また, cGMP 製造の要件としては, ディスポーザル器具を使用すること, 容器に装填されて販売される試薬の水 (water for injection: WFI) を使用すること, 閉鎖系の製造システムを利用すること, 特に大学などの研究機関においては外部受託機関や共同施設などを利用することなどが例として示されている。いずれにせよ, 製造環境における有害物質の可能性を同定して評価すること, そして試験物の品質の安全性を確保しリスクを最小限にするために製造前・製造時に適切な対応をとることが肝要である。

なお, 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, 弾力的か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

cGTP でしょうか。
ご確認よろしくお願いたします。

→ は cGTP ではなく。

表② 細胞医薬としての製造につき臨床試験申請に含まれるべきこと

1. 細胞の準備
→ 採取方法, 閉鎖系システムか否か, 放射線により増殖不能にしても必要な特性を維持しているか, 1つ1つのプロセスにかかる時間
2. 最終段階での回収
→ 遠心, 洗浄の状態と方法
3. 最終製剤の組成
→ 細胞の濃度, 運搬データ

表③ 細胞医薬としての評価につき臨床試験申請に含まれるべきこと

1. 微生物の混在
→ Sterility テスト, テスト時期, マイコプラズマ
→ 外来性病原体については *in vitro* (ウイルスによる細胞感作), *in vivo* (マウス, 卵)
2. アイデンティティ
→ 複数の細胞が使用されている場合, 区別が必要, 細胞表面マーカー, 遺伝子多型
3. 純度
→ 製造に使用した試薬の混在, エンドトキシンレベル (pyrogenicity) < 5 EU/kg 体重 /dose
4. 力価・活性
→ 相対的生物学的機能の評価, Phase 2 終了時まで測定法を開発すること
5. その他
→ 細胞治療薬に general safety は不要, バイアビリティ (>70%), 細胞数 (ドーズ) の最小量, 最大量とその理由

表④ 細胞医薬としての臨床試験申請に含まれるべきこと (その他)

1. 製剤の追跡 (autologous- 採取から投与まで)
2. ラベリング
→ 製造中途および最終製剤の記載事項の遵守, 患者の 2-ID が必要 (autologous)
→ autologous でドナースクリーニングをしていない場合はその旨を明記
3. 容器, キャップ
4. 環境要因 (製造)
5. バリデーションと品質管理
→ 施設, cGMP, QA/QC, 無菌状態での製造
6. 生物統計

基づいた規制と行政対応が行われている。

II. 日本における細胞医薬の規制の考え方

1. 日本における細胞医薬の臨床試験について
日本における医薬品審査・認可行政においては, 原則として薬事法の規定内での「治験」(基本的に企業が主体) という枠組みでヒトを対象とした

4

図中の文字、タイトルはすべて打ち直しております。
ご確認よろしくお願いたします。

第6章 細胞移植のための周辺環境

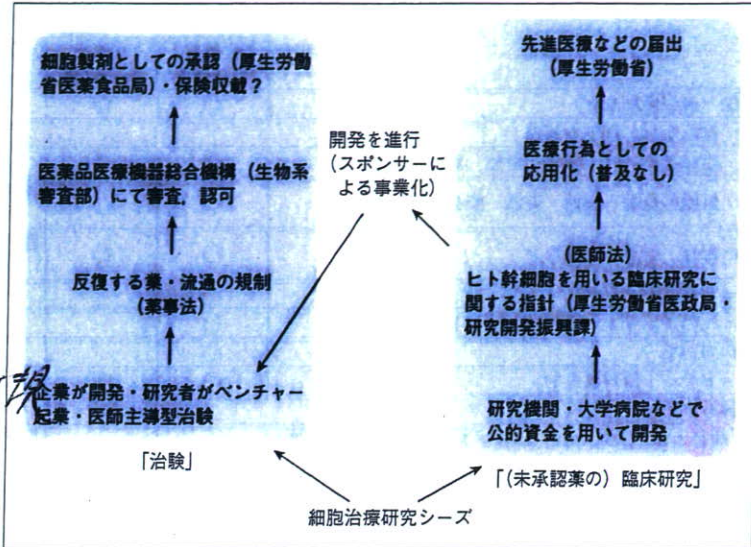
臨床試験を行う場合には、厚生労働省から委託を受けて行政対応を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）での審査・認可を経ることになっている。近年の薬事法改正で、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導型治験として医薬品機構に届出と審査を求めることもできるようになった。しかしながら、~~未承認~~の医薬品候補物質であっても、薬事法外の医療行為として大学などが~~未承認薬~~「臨床研究」として実施する場合には、行政への届出や審査を受けない（図④）。医薬品機構での審査・認可を受けて開発を進める場合は、臨床試験（治験）が終了し、厚生労働省からの承認が得られると、最終的には保険収載となり、国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる。一方、~~未承認薬~~「臨床研究」として、治験をせずに開発を行った場合のゴールは、先進医療のように当該医療施設だけで国からの医療費が受けられる可能性がある。

2. 医薬発 906号と医薬発 1314号通知

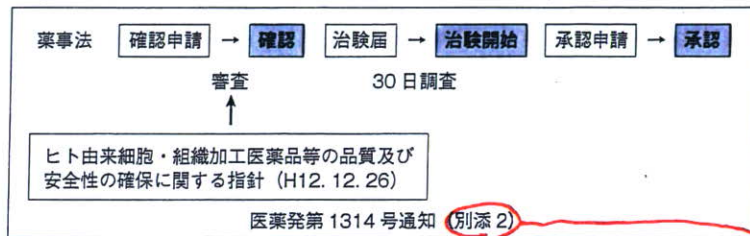
現時点で、わが国では再生医療などに使用する細胞医薬、組織製品は医療機器の範疇で規制を受けている。薬事法下の治験として臨床試験を企画する場合、1999年の医薬発第906号「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」、2000年の医薬発第1314号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」といったガイドラインを遵守して、治験計画の届出と審査に先立って厚生労働大臣に確認申請を行い、医薬品機構による審査を受ける必要がある（図④）。

一方で、治験外とはいえ、（未承認薬の）臨床

図③ 日本で細胞治療臨床試験を行う場合のルート



図④ 日本におけるバイオテクノロジー医薬の臨床試験（治験）の流れ



研究においても、遺伝子治療や、また2006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。特に「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。

おわりに

細胞医薬を用いた臨床試験を実施する際の安全性の担保については、規格の設定、適用範囲などについて日米に大きな差異はなく、基本的な評価項目のフレームワークは同様である（表⑤）。し

別添2は表⑤のことであり、指針に示す通りです。

→ 承認
保険収載
等
の性

(L)
承認
→
新規
(L)
承認

5

→ (L) 承認
ハ(新) 新規医薬品候補

図中の文字、タイトルはすべて打ち直しております。
ご確認よろしくお願いたします。

6. 細胞医薬の日米の考え方の違い

表⑤ 日本および米国の細胞医薬関連の製造ガイドラインの比較

項目	日本			米国
	医薬発 第1314号	医薬発 第906号	ヒト幹細胞臨床 研究の指針	ヒト体細胞INDsの ガイドライン
基本原則（適用範囲など）	○	○	○	○
原材料・採取などに関する項目				
細胞・組織について（起源・特性・適格性など）	○	○	○	○
細胞・組織の採取（機関・方法・安全対策など）	○	○	医薬発第1314号 に準じる	○
細胞の保存・出荷・運搬など	○	○	医薬発第1314号 に準じる	
ドナースクリーニング	○		○	○
ドナーへのインフォームドコンセント	○		○	
対価について	○		○	
記録（ドナー・原材料など）	○		○	
製造・調整に関する項目				
製造・調整方法/工程について（ロット構成の有無・妥当性・ 記録など）	○	○	医薬発第1314号 に準じる	
培養について（条件・安定性・血清成分など）	○		医薬発第1314号 に準じる	○
セルバンクについて	○	○		○
分離・加工方法などについて	○			○
同一性・均一性（細胞・組織など）の評価	○			
遺伝子工学的改変について	○	○		
細胞・組織以外の原材料について（特性・試験項目など）	○	○	○	○
SOP	○			
品質管理・安全対策に関する項目			医薬発第1314号 に準じる	
システム構築・試験方法など	○	○		○
試験項目（微生物学的検査・同一性・純度・活性・ウイル ス検査・力価など）	○			○
安定性について（試験の実施・限界・運搬方法など）	○	○		○
最終製品の出荷規格試験	○			○
受け入れ試験などについて（原材料・試薬）	○			○
検疫・出荷・配送などの要件について	○			○
製品・調整物および使用段階の安全対策に関する項目				
効果効能を裏づける試験について	○	○	○	
体内動態	○	○		
複合製品について				○
最終製品について（回収方法・組成・剤型など）				○
患者へのインフォームドコンセントなど	○		○	
製品の追跡				○
容器・表示	○			○

「」でよいいで
方が。
指示はとびきり
えりか。

→ OK
の書き方。

可の略でしょうか。
この説明は
はやくもよい
でしょうか。
指示はとびきり
えりか。

fundamental
operating
procedure

原簿作業
手続書

かしながら、前述のように臨床試験をめぐる行政
対応と手続きは複雑であり、細胞医薬の臨床応用
という共通課題を促進するためには、今後わが国
の認可行政において医薬品機構の抜本的なあり方
の見直しと強化（あるいは日本版FDAの設立）
などを含んだ改革が必要であると思われる。すな
わち、科学的根拠に基づいて医療・医学・産業の
目標を明確にもった省庁が国家の対応として臨床
試験のIND申請と審査の一元管理により医薬品

の審査・認可を行い、それが医薬品開発に対して
強力な支援となることが望ましい。未承認薬の臨
床研究と治験という区別をなくし、基本的には新
規の医薬品候補物、細胞医薬を含む生物製剤の臨
床試験を一本化し、行政当局による全面的な審査
と開発の支援を企業のみならず大学などアカデミ
アに対しても行うような人員や制度の強化が必要
と思われる³⁾⁴⁾。

第6章

細胞移植のための周辺環境

→ 3

参考文献

- 1) Kawakami K, Puri RK : Dev Biol (Basel) 116, 53-59, 2004.
- 2) 川上浩司: マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践 (杉山雄一, 栗原千絵子 編著), 274-284, じほう, 2007.
- 3) 川上浩司, 坂野嘉郎, 他: 再生医療: 臨床応用への道筋, 日本医療政策機構政策提言シリーズ vol 3, 2006.
- 4) 川上浩司: 医学のあゆみ 220, 860-866, 2007.

川上浩司

1997年 筑波大学医学専門学群卒業 (医師免許)
2001年 横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部外科学卒業 (医学博士)
米国連邦政府食品医薬品局 (FDA) 生物製剤評価研究センター (CBER) 細胞遺伝子治療部臨床試験 (IND) 審査官・研究官
2000年 東京大学大学院医学系研究科先端臨床医

学開発講座客員助教授
2006年 京都大学大学院医学研究科・医学部薬剂疫学分野教授

現在, 独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センターシニアフェロー (臨床医学副統括), 慶應義塾大学医学部客員教授, ~~シンガポール国立大学薬学部客員准教授~~などを兼務。

1997-
2004
2004

年数を指示しては頂けない。

1997-2004