

C-13-2-25 体内動態試験

25. 体内動態試験				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己／同種製品 GL)
		第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	第6章 細胞・組織加工医薬品等の体内動態	6-
		1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。	1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること。	6-1
		2 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。	2 当該細胞・組織が特定の部位(組織等)に到達して作用する場合には、その局在性を明らかにすること。	6-2

「ヒト幹細胞臨床研究指針」には本項目に関する記述はないが、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認への切れ目ない展開を目指すには、「自己／同種製品指針」中の本項目に関する基本的技術要件に留意することが必要である。投与方法や細胞の性質などによって、有害な体内分布の恐れが強い場合には、ヒト幹細胞臨床研究においても、投与細胞の体内動態を検討する必要があると考えられる（例えば、全身投与の場合や、虚血部位に集積しやすい間葉系幹細胞などを懸濁液として投与する場合）。

C-13-2-26 臨床試験

26. 臨床試験				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項 (ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己／同種製品GL)
5-0	第5章ヒト幹細胞等の移植又は投与	第7章 臨床試験 確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。	第7章 臨床試験 確認申請の段階における安全性については、臨床上の有用性を勘案して評価されるものであり、細胞・組織加工医薬品等について予定されている国内の治験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。	7-
1-4	第4 対象疾患等	1 対象疾患	1 対象疾患	7-1
1-4-1	1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。			
1-4-2	2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞(以下「新規のヒト幹細胞」という。)を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。			
1-4-2-1	(1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことによりQOL(生活の質)を著しく損なう疾患であること。			
5-1-3	3 被験者となるべき者に対する説明事項 説明者は、2に規定する手続に当たって、被験者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。			
5-1-3-0-1	① ヒト幹細胞臨床研究の目的、意義及び方法			
5-1-3-0-3	③ ヒト幹細胞臨床研究により予期される効果及び危険(従来研究成果を含む。)	2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方	2 対象とする被験者及び被験者から除外すべき患者の考え方	7-2

5-1-3-0-4	④ 他の治療法の有無, 内容, 当該治療法により予想される効果及び危険並びに当該治療法との比較	3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め, 被験者に対して行われる治療内容	3 細胞・組織加工医薬品等の適用を含め, 被験者に対して行われる治療内容	7-3
		4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性	4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性	7-4
5-1-3-0-3	③ ヒト幹細胞臨床研究により予想される効果及び危険 (従来研究成果を含む.)	5 現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め, 被験者への説明事項の案	5 現在得られている情報から想定されるリスク及びベネフィットを含め, 被験者への説明事項の案	7-5
		(なお, 臨床試験は, 適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり, 目的とする細胞・組織の由来, 対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること.)	(なお, 臨床試験は, 適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要があり, 目的とする細胞・組織の由来, 対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること.)	7-6

ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認への切れ目ない展開を目指すには、「自己／同種製品指針」中の本項目に関する基本的技術要件に留意することが必要である。なお、投与記録の最低保存期間は、薬事治験では3年となっているが、治験依頼者と治験実施者との協議の上で長期保存に努めるべきと考えられる。なお、治験はICH-GCPに準拠して実施されることが原則であるが、ヒト幹細胞臨床研究については、ICH-GCPに準拠する必要はない。

C-13-3 細胞・組織加工製品のリスク分析とケース別／開発段階別の上乗せ評価方策

前項 **C-13-2** で検討した結果は次ページの表のようにまとめられる。ここで、○は「必須」、△は「場合によっては必要」、●は「リスク・ベース・アプローチによるケース・バイ・ケースの対応が必要」であることを示す。また、各事項に関連するリスクおよびリスクファクターは概ね次ページの表の右カラムのようになると考えられる。

		一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスクファクター	リスク
1	ドナーの適格性(感染性因子・既往歴)	○	●	●	細胞の起源 (自己 vs.同種)	同種由来製品による感染 因子伝搬,
2	ドナーに関する記録, 診断・検査結果, 細胞の検査内容, インフォームド・コンセントの記録の作成, トレーサビリティ確保	○	○	○		
3	採取者, 採取医療機関の技術要件	○	○	○		
4	採取部位, 採取方法の妥当性, 取り換え・クロスコンタミネーション	○	○	○		
5	ドナーのインフォームド・コンセント&個人情報保護	○	○	○		
6	ドナーの安全性確保のための, 細胞・組織採取時の試験検査	○	○	○		
7	最終細胞・組織の保存方法及び取り換え防止策	○	○	○		
8	採取細胞・組織の運搬方法	○	○	○		
9	採取記録の作成及び保管方法	○	○	○		
10	培地成分, 血清, 抗生物質, 成長因子, フィーダー細胞等, 細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	●	●	動物由来成分の接触・残存, 抗生物質の残存	感染因子伝搬, 有害免疫 反応
11	細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性	△	●	●	非細胞成分の安全性, 細胞・組織との相互作用	有害免疫反応, 毒性, 物理 的障害
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合		※1	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
13	細胞にタンパク質を導入する場合など		△	△	導入因子残存	有害な細胞形質転換
14	原材料としての ES 細胞株		※2	△	造腫瘍性細胞の残存	造腫瘍性, 有害免疫反応, 感染因子伝搬
15	ロット構成の有無とロットの既定			○		
16	製造方法	△	△	○		
17	加工した細胞の特性解析	○	○	○		
18	最終製品の形態・包装・出荷・配送	△	△	○		
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源(自己 vs.同種), 遺伝的不安定性(染色体異常発生)	自己由来製品の品質のば らつき, 有害な細胞形質転 換
20	製法変更			○		
21	最終製品の品質管理	○	○	○	患者数	不良製品の拡散
22	安定性	△	△	○	不安定性	有効性の消失
23	非臨床安全性試験	○	●	●	未分化・造腫瘍性細胞の残 存・発生, 免疫原性物質の 残存, 生理活性物質分泌能	造腫瘍性, 異所性組織形 成, 有害免疫反応
24	効力・性能を裏付ける試験(非臨床 POC)	○	○	○		
25	体内動態試験		●	△	投与方法, 製品態様, 投与部 位, 投与細胞数	有害な体内分布
26	臨床試験	○	●	●	対象疾患の重篤度・緊急度 (処置しない場合の患者の 予後), 医療従事者の熟練 度, リスク・マネジメント・シ ステムの存否	治療機会の逸失, 治療の 失敗, 有害事象発生時の 不十分な対応

※1: 遺伝子治療臨床研究に該当する可能性

※2: 指針改定まで保留

○: 必須, △: 場合により必要, ●: リスク・ベース・アプローチによるケース・バイ・ケースの対応

前頁の表のうち、リスクおよびリスクファクターが表示されている事項について、詳細にリスクファクターとリスクとの間の関連性を検討すると以下の表ようになる。

前頁の表をもとに、ケース別／開発段階別の上乗せ評価方策の判断については、以下の通りとする：

- ① リスクファクターとリスクとの間に関連性がある可能性が高いと考えられるセルを同定する（前頁の表では灰色のセル）。
- ② 個々の製品別に、リスクファクターの内容および当該リスクファクターに関連すると考えられるリスクの重大さから、灰色のセルにおける関連性の強弱を判断する
- ③ リスクファクターとリスクとの間に関連性の強弱と、各事項に関する「ヒト幹細胞臨床研究指針」および「自己／同種製品指針」の記載内容から、●ないし△印の試験の実施の必要性を判断する

次頁以降に4つの細胞・組織加工製品についてのリスクファクターvs.リスクのマトリクスを例示する。これらの製品と製品に関する判断は、あくまで方法論を理解するためのモデルケースとしての例示であって絶対的なものではない。リスクファクターvs.リスクのマトリクスに挙げられているリスクファクターおよびリスクについても、これらで必要十分であるというわけではない。製品の開発においては、個々の製品について適切なリスクファクターおよびリスクを同定し、分析する必要がある。

例1	原材料:ヒト自己由来PS細胞 目的細胞:由来網膜色素上皮細胞 懸液・細胞シート 対象疾患:加齢黄斑変性	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (→) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去	
					細胞の起源 (自己vs.同種)	自己															
1	ドナーの適格性 感染性因子 既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己		★													
10	培地成分、血清、抗生物質、成長 因子、フィーダー細胞等、細胞の処 理に用いる試薬等の適格性 規格	△			動物由来成分の接触・ 残存	なし															
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★												
11	細胞 組織以外の原材料の品質及 び安全性	△			非細胞成分	なし															
		△			細胞 組織との相互作 用	なし															
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える 場合		※1	△	導入因子残存	検査				★	★	★									
13	細胞にタンパク質を導入する場合 など				導入因子残存	不使用															
14	原材料としてのES細胞株				最終製品へのES細胞 の混入	不使用															
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己									★						
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査						★			★	▽			▽		
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査						★			★	★			★		
23	非臨床安全性試験	○	○	○	造腫瘍性未分化細胞 の残存	検査				★	★										
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★										
		○	○	○	生着環境の影響	検査				★	★	★		★							
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査				★											
		○	○	○	生理活性物質分泌能	検査					★	★	★	★							
25	体内動態試験			△	細胞の遊走性	低													▽		
				△	投与方法	局所													▽		
				△	製品態様	シート													▽		
				△	投与部位	網膜														▽	
				△	投与細胞数	<1E+5														▽	
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊 急度 処置しない場合 の患者の予後)	高													★		
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高															
		○	○	○	投与後の除去	可能															

※1 遺伝子治療臨床研究に該当する可能性
 ○:必須, △:場合により必要
 灰色セル:リスク・リスクファクター間の関連性がある可能性が高い
 ★:強い関連性, ▽:弱い関連性

例2	原材料 :ヒト自己由来間葉系幹細胞 目的細胞 :心筋前駆細胞 態様 :懸濁液 対象疾患 :心筋梗塞	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (←) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去		
					細胞の起源 (自己vs.同種)	自己																
1	ドナーの適格性 感染性因子 既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己		★														
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等。細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	○	○	動物由来成分の接触・残存	検査	★	★	★													
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★													
11	細胞・組織以外の原材料の品質及び安全性	△			非細胞成分	なし																
		△			細胞・組織との相互作用	なし																
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				導入因子残存	不使用																
13	細胞にタンパク質を導入する場合など				導入因子残存	不使用																
14	原材料としてのES細胞株				最終製品へのES細胞の混入	不使用																
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己									★							
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査						★			★	▽				▽		
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査						★		★	★					★		
23	非臨床安全性試験	○			造腫瘍性未分化細胞の残存	なし																
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★											
		○	○	○	生着環境の影響	検査					★	★		★								
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査				★												
		○	△	△	生理活性物質分泌能	検査					▽	▽	▽	▽								
25	体内動態試験			○	細胞の遊走性	高い														★		
				△	投与方法	局所															★	
				○	製品態様	懸濁液																★
				△	投与部位	心筋																★
26	臨床試験			○	投与細胞数	>1E+8															★	
		○	○	○	対象疾患の重篤度・緊急度 処置しない場合の患者の予後)	高															★	
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高																
○	○	○	除去可能性	不可能																	★	

○ 必須, △ 場合により必要
 灰色セル :リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い
 ★ 強い関連性, ▽ 弱い関連性

例3	原材料:ヒト同種由来ES細胞 目的細胞:オリゴデントロサイト 懸液:懸濁液 対象疾患:中枢神経損傷	一般 MCP	臨床 研究	薬事 開発	リスク (←) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去
1	トナーの適格性 (感染性因子・既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	同種	★	★	★											
10	培地成分、血清、抗生物質、成長因子、フィーダー細胞等、細胞の処理に用いる試薬等の適格性・規格	△	○	○	動物由来成分の接触・ 残存	検査	★	★	★											
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★											
11	細胞 (組織以外の原材料)の品質及び安全性	△			非細胞成分	なし														
		△			細胞・組織との相互作用	なし														
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				導入因子残存	不使用														
13	細胞にタンパク質を導入する場合など				導入因子残存	不使用														
14	原材料としてのES細胞株		※2	△	最終製品へのES細胞 の混入	検査				★	★									
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	同種														
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査					★			★	▽				▽	
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査					★			★	★				★	
23	非臨床安全性試験	○	○	○	造腫瘍性未分化細胞 の残存	検査				★	★									
		○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★	★								
		○	○	○	生着環境の影響	検査				★	★	★		★						
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査			★											
		○	○	○	生理活性物質分泌能	検査				★	★	★	★							
25	体内動態試験		○	○	細胞の遊走性	不明													★	
			△	△	投与方法	局所													▽	
			○	○	製品態様	懸濁液													★	
			△	△	投与部位	中枢													★	
			△	△	投与細胞数	>1E+6													★	
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊 急度 処置しない場合 の患者の予後)	高													★	
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高														
		○	○	○	除去可能性	可能?														★

※2 指針改定まで保留
 ○:必須, △:場合により必要
 灰色セル:リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い
 ★:強い関連性, ▽:弱い関連性

例4	原材料 :ヒト自己由来線維芽細胞 目的細胞 :線維芽細胞 態様 :ポリマー足場シート 対象疾患 :重傷熱症・潰瘍	一般 MCP	臨床 研究	事業 開発	リスク (←) & リスクファクター (↓)		感染因 子伝搬 患者)	感染因 子伝搬 周囲)	有害免 疫反応	異所性 組織 形成	腫瘍 形成	有害な 形質 転換	毒性	物理的 障害	品質の ばらつき	有効性 消失	有害な 体内 分布	治療 機会の 逸失	治療 失敗	有害事 象発生 時の製 品除去	
					細胞の起源 (自己vs.同種)	自己															
1	ドナーの適格性 感染性因子 (既往歴)	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己		★													
10	培地成分, 血清, 抗生物質, 成長因子, フィーダー細胞等, 細胞の処理に用いる試薬等の適格性 規格	△	○	○	動物由来成分の接触・残存	検査	★	★	★												
		△	○	○	抗生物質残存	検査			★												
11	細胞 組織以外の原材料の品質及び安全性	△	△	○	非細胞成分	足場			★												
		△	△	○	細胞 組織との相互作用	検査							★								
12	細胞に遺伝子工学的改変を加える場合				導入因子残存	不使用															
13	細胞にタンパク質を導入する場合など				導入因子残存	不使用															
14	原材料としてのES細胞株				最終製品へのES細胞の混入	不使用															
19	製造方法の恒常性	○	○	○	細胞の起源 (自己vs.同種)	自己									★						
		△	△	○	遺伝的不安定性 (染色体異常発生)	検査						★			★	▽			▽		
22	安定性	△	△	○	不安定性	検査						★			★	★			★		
		○	○	○	造腫瘍性未分化細胞の残存	なし															
23	非臨床安全性試験	○	○	○	造腫瘍性細胞の発生	検査					★										
		○			生着環境の影響	ドナーと同じ															
		○	○	○	免疫原性物質の残存	検査			★												
		○	△	△	生理活性物質分泌能	検査				▽	▽	▽	▽								
25	体内動態試験			△	細胞の遊走性	低													▽		
				△	投与方法	局所														▽	
				△	製品態様	シート															▽
				△	投与部位	体表面															
26	臨床試験	○	○	○	対象疾患の重篤度・緊急度 処置しない場合の患者の予後)	高													★		
		○	○	○	医療従事者の熟練度	高															
		○	○	○	除去可能性	可能															

○ : 必須, △ : 場合により必要
 灰色セル : リスク-リスクファクター間の関連性がある可能性が高い
 ★ : 強い関連性, ▽ : 弱い関連性

C-13-4 考察

「ヒト幹細胞臨床研究指針」はヒト幹細胞を利用した臨床研究における Good Tissue Practice の内容を含んでいるが、ヒト細胞調製品（ヒト細胞・組織加工製品）の品質・安全性確保のための基本的技術要件の詳細については、記載されていない事項が多い。本研究では、薬事開発におけるヒト細胞・組織加工製品の品質・安全性確保のための基本的技術要件が記された 2 ガイドライン「自己／同種製品指針」の内容を「ヒト幹細胞臨床研究指針」に順次当てはめていくことで、ヒト幹細胞を利用した臨床研究におけるヒト細胞調製品の品質・安全性確保のための基本的技術要件を探索した。同定された要件は、臨床研究と薬事開発に共通する技術要件に他ならない。また本研究で例示したように、製品ごとの上乗せの技術要件については、製品のリスクとリスクファクターを分析することによって同定する方法、すなわちリスク・ベース・アプローチが有用であると考えられる。

C-135 小括

再生医療・細胞治療および細胞・組織加工製品の開発は今日非常に速い速度で進んでおり、本研究で同定した臨床研究—薬事開発間で共通の技術要件、およびリスク・ベース・アプローチに基づいた合理的かつ効率的な製品別上乗せ方策の同定は、この急速に進展する領域におけるイノベーションおよび製品開発を、不十分な理解による遠回りな製品開発や不規則で不必要な規制の障壁により妨げられることなく推進することに役立つと考えられる。

今後、本研究で行った共通の技術要件および上乗せ技術要件の同定法・考え方についてガイドラインを策定することにより、製品の販売承認申請に必要なデータの要件を決定する過程、すなわちリスクの同定・分析法、検証法、妥当性・合理性の説明方法等について、産（製薬企業、大学病院等）・学（学会）・官および患（患者団体等）が理解を共有することが促進されると期待され、効率的な販売承認につながるとも期待される。

C-14 EUのヒト細胞・組織加工製品の規制におけるリスクベースアプローチ

従来治療が困難であった疾病・損傷の新たな治療法として、再生医療・細胞治療には大きな期待が寄せられている。再生医療・細胞治療での使用を目的として細胞や組織を加工した製品の開発も国内外で精力的に進められており、こうした細胞・組織加工製品が近い将来には数多く実用化されると見込まれてきた。2007年に日本の山中らと米国の Thomson らがそれぞれ樹立に成功したヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) も再生医療への応用が期待されている。しかし日本の現状をみると、2007年に重症熱傷治療用の培養皮膚製品が細胞・組織加工製品として初めて薬事承認されたものの、その後の新規製品の承認は続いていない。こうした国内実用化・産業化の停滞の原因の一つとして、日本と海外との規制環境の違いが挙げられている。そこで本研究では、EUでのヒト細胞・組織加工製品の規制に関する彼らの考え方を調査した。

EUにおける、再生医療・細胞治療製品の規制の原則は「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」である。「リスクベースアプローチ」とは、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ファクター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法である。細胞・組織加工製品はこの原則に基づき、かつ製品の多様性を踏まえ、細胞の由来 (自家 vs.他家) あるいは使用目的 (非商業的臨床試験 [大学病院等での介入的臨床研究] vs.商業的臨床試

験 [製品開発を目的する治験]) 等の条件に関わらず、臨床試験開始も販売も品目ごとに、薬事関連法規に基づいた審査・承認の対象となっている。本研究では、先ごろ公開された欧州医薬品庁 (EMA) のガイドラインから、リスクベースアプローチの考え方と、その細胞・組織加工製品の規制への適用について調査を実施した。

C-14-1 EUの規制アプローチ

EU では、医薬品 (Medicinal Products) は各国承認を除き EMA が審査を担当し、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければ EU 内の国境を越えた流通が可能となっており、国による審査は行われていない。EU では従来、遺伝子治療医薬品 (gene therapy products) および体細胞治療医薬品 (somatic cell therapy products) は、医薬品の中でも「先端医療医薬品」 (ATMP; advanced therapy medicinal products) と分類されてきた (The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準は EU 加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織工学製品 (TEP; tissue-engineered products) については、医薬品 (Directive 2001/83/EC) に分類されるか、医療機器 (Directive 93/42/EEC または 90/385/EEC) に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった。

欧州委員会 (EC) はこれらの問題を、EU 内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると捉え、2007年にその解決策として、ATMP の販売承認規制を定める Regulation

(EC) No 1394/2007 を制定した。Regulation (EC) No 1394/2007 は、組織工学製品を ATMP の範疇に加えること、および ATMP については加盟国における承認審査を経ずに初めから EMA で中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008 年 12 月より施行されるに至っている。

C-14-1-1 「先端医療医薬品」

ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、または組織工学製品と定義される。ここでの「体細胞治療薬」の定義は、「生物学的医薬品 (biological medicinal product) のうち、(a) 意図する臨床上的用途に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工 (substantial manipulation) を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、(b) 製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的または代謝的作用を通じて疾患の治療、予防または診断を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」とされている。一方、「組織工学製品」は「工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」を指す。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復または置換に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織、な

いしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織」を指す。なお、「実質的加工ではない加工」の例としては、切断、研磨、成形、遠心分離、抗生剤・抗菌剤溶液への浸漬、殺菌・消毒・滅菌、放射線照射、細胞の分離・濃縮・精製、濾過、凍結乾燥、凍結、冷凍保存、ガラス化が挙げられている。

従来、ある特定の組織工学製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断に EU 加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(primary mode of action rule) にあった。そこで Regulation (EC) No 1394/2007 では、たとえば医療機器としての側面が主要作用様式であったとしても、組織工学製品の場合には、生きた細胞・組織を含むか否かという条件を優先し、医薬品の一種である ATMP に分類することとなっている。

C-14-1-2 ATMP の規制における基本原則：リスクベースアプローチ

EMA は、ATMP の販売承認申請に関する規制の原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IV (Directive 2009/120/EC により改訂) に基づき、リスクベースアプローチを採っている。ATMP のリスクは、細胞の生物学的特性と由来、製造工程、ベクターの生物学的特性、タンパク質発現の様式、非細胞成分および臨床における ATMP の具体的な使用方法に大きく左右される。細胞を利用した製品については、その多様性の高さゆえに、患者、医療従事者または公衆衛生に対するリスクの度合いも製品ごとに非常に異なってくる。従って、こうした製品の開発計画および審査要件は、多様

な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースで調節する必要があると EMA は考えている (EMEA/CHMP/410869/2006)。同時に EMA は、ATMP の製造工程 (製造工程内での検査や最終製品の検査を含む) には当該 ATMP のリスクを十分に制限・制御できる能力が備わっているべきだと考えており、また、非臨床試験および臨床試験も、同定されたリスクファクターについて深く追究するものであるべきだとしている (EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)。

C-14-1-3 EMA のリスクベースアプローチ・ガイドライン案

Directive 2001/83/EC Annex I Part IV や EMEA/CHMP/410869/2006EMA には ATMP の規制におけるリスクベースアプローチの必要性が示されているが、リスクベースアプローチの適用やその成果の製品開発における解釈についての詳細なガイダンスは未だ存在しておらず、また関係者である申請者、規制当局者や患者にとって、リスクベースアプローチという考え方は未だなじみが薄い。こうしたことから、EMA 先端医療委員会 (CAT) は ATMP 開発におけるリスクベースアプローチに関するガイドライン案 (Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products, EMA/CAT/CPWP/686637/2011) を作成し、2012 年 1 月に公開している。販売承認申請書類作成時にリスクベースアプローチを実施することは義務ではないが、リスクベースアプローチを実施する場合には、このガイドライン案の方法に従うことが推奨されている。

C-14-1-4

EMA/CAT/CPWP/686637/2011

C-14-1-4-1 EMA ガイドライン案作成の背景

リスクベースアプローチは、ATMP の臨床適用と関連する様々なリスクと、品質・安全性・有効性の点で ATMP に固有のリスクファクターを同定することが基本である。

特定のリスク (造腫瘍性、治療の失敗など) と関連するリスクファクターは、製品に固有で複数である場合が多い。リスクファクターは、例えば、製品の生物学的特徴、製造工程、ATMP の特異な臨床使用と関係している。各リスクファクターについては、開発中の製品に関連することが明らかにされたリスクに対する寄与について評価する必要がある。同定されたリスクとリスクファクターとの組み合わせをプロファイリングすることによって、各リスクに固有のプロファイルが明らかになると考えられる。

本ガイドライン案 (EMA/CAT/CPWP/686637/2011) はリスクベースアプローチへの取り組みとその方法論の適用の詳細について述べたものである。方法論は、ATMP のリスクとリスクファクターの同定と各リスク固有のプロファイルを明らかにすることを基本とする。同定されたリスクのプロファイルを用いることにより、開発者は販売承認申請書類の様々な部分で提示するデータの程度についてその妥当性を示すことが可能となる。

C-14-1-4-2 EMA ガイドライン案の対象

本ガイドライン案の対象は、Directive 2001/83/EC, Part IV, Annex I (体細胞治療薬および遺伝子治療薬) と Regulation (EC) No.

1394/2007（組織工学製品および複合製品）に定義されている全ての ATMP である。なお、細胞を利用した治療（体細胞治療薬および組織工学製品）および遺伝子治療薬についての関連ガイドライン（例えば、ヒト細胞利用医薬品に関するガイドライン（EMEA/CHMP/410869/2006）や遺伝子導入医薬品の品質面、前臨床面、臨床面のガイダンスについての留意点（CPMP/BWP/2088/99））と併せて読むべきものという位置づけである。

C-14-1-4-3 リスクベースアプローチの根拠

「リスクベースアプローチ」は、Directive 2009/120/EC による修正によって Directive 2001/83/EC の Annex I, part IV を改定した際に導入された一つの方法論である。

C-14-1-4-4 リスクベースアプローチの方法論

リスクベースアプローチは、医薬品の品質、安全性、有効性に関する科学的ガイドラインに従って販売承認申請する際に、申請書類に含めるべき品質、非臨床、臨床データの程度を決定するための戦略、ならびに Directive 2001/83/EC の Annex I, part IV に定められた技術要件から逸脱する場合にその妥当性を示すための戦略と定義される。リスクベースアプローチは、ヒト用医薬品のファーマコビジランスに関するガイドラインに定義されたリスクマネジメントシステムや、Directive 2001/83/EC の Article 8(3)に基づく環境リスク評価、および販売承認審査におけるベネフィット／リスク評価とは異なるものであることに注意を要する。また、リスクベースアプローチは、医療機器に適用されるリスク分析のようなものとも、ATMP の製造について

ICH-Q9/Annex 20 の GMP ガイドラインにあるような品質マネジメントの一環として実施されるリスク分析のようなものとも異なっている。また、リスクベースアプローチは、リスクベースの品質マネジメントや、GMP、GLP、GCP の原則に属するリスクファクターについて言及するために使うものでもない。リスクベースアプローチは製品に属する各リスクの内容を明らかにするのであって、総体としての製品のリスクを明らかにするものではないということに留意することが重要である。従って、リスクベースアプローチを取っても、高リスク製品／低リスク製品といったような製品リスクの程度を段階別にクラス分けするような、確固とした評価系ができるわけではない。

リスクベースアプローチのコンセプトに基づいたデータ収集は、販売承認申請提出に先立って、継続的に実施されるべきものである。リスクベースアプローチの実施は、製品開発が始まると同時に開始され、時間とともに、製品とその特性に関する知識が増えるに従って成熟してくるものだとすることを認識することが重要である。しかしながら、申請者は、リスクベースアプローチを用い、販売承認申請時のようなリスクプロファイルのマトリックス（C-14-1-4-4-3 参照）を申請書類で示すことが求められている。

C-14-1-4-4-1 リスク

本ガイドライン案の目的に則して、本ガイドライン案では「リスク」は、ATMP に起因し、患者および第 3 者に対する懸念となる不都合な作用と定義される。リスクには患者へのリスク、他者（例えば医療従事者）へのリスク、および子孫へのリスクが含まれる。

リスクの同定は製品開発と同時に行われるべきである。

ATMP に関連するリスクとしては例えば以下のようなものが挙げられる：

不適切な免疫原性、腫瘍形成、治療不成功、不適切な組織形成、生殖系列への偶発的な伝搬、ならびに分解や構成成分からの毒性物質浸出による毒性、細胞の恒常性の意図しない変化による毒性、細胞／組織の不適切な部位への生着による毒性、治療に使用される遺伝子が制御不能になることによる毒性。

C-14-1-4-4-2 リスクファクター

本ガイドライン案の目的に則して、本ガイドライン案では「リスクファクター」は、ある ATMP の投与によって生ずる特定のリスクに寄与する定性的ないし定量的な特性と定義される。

リスクファクターを同定する際に考慮すべき側面としては例えば、製品の性質、非細胞成分、体内動態、製造に関する事項や臨床的側面が挙げられる。

細胞利用医薬品と関連しうるリスクファクターの例としては以下のようなものが挙げられる：

細胞の由来（自己 vs. 同種）、細胞の増殖能と分化能、免疫応答誘導能（標的側ないし作用側として）、細胞の加工の程度（*in vitro/ex vivo* における培養／活性化、遺伝子操作）、製造工程の側面、非細胞成分、投与方法（体外灌流、局所投与、全身投与）および投与期間（短期から終身まで）

遺伝子治療薬と関連しうるリスクファクターはベクターによると同時に目的遺伝子の発現カセットにもより、また、細胞利用遺伝子治療薬の場合には、遺伝子操作が行われる細胞集団にもよる。典型的なリスクファクターとしては例えば、染色体へのベクターの挿入の可能性とその程度、ベクターの免疫原性、ベクターが遺伝子の潜在化

／再活性化および（または）組換え／再配列を起こす能力、および目的としない場所への体内分布などが挙げられる。また、リスクファクターは治療の本体となる導入遺伝子やその他の導入遺伝子の発現や、発現期間の長さにもよる。細胞利用遺伝子治療薬の場合には、細胞利用医薬品で挙げたリスクファクターも該当しうる。ベクターの非増殖性または増殖性について、リスクファクターとしても考慮しなければならないかもしれない。また、野生型ウイルスやヘルパーウイルスとの相補性により偶発的に増殖性を獲得してしまう可能性についてもリスクファクターとして考慮しなければならないかもしれない。

さらに、リスクファクターを同定する際には、ATMP の臨床利用も考慮に入れる必要がある。患者、疾患および医療行為に関連するリスクファクターが存在し、特定のリスクに関与する可能性がある。

C-14-1-4-4-3 リスクプロファイリング

リスクプロファイリングとは、特定の ATMP と関連する個々のリスクのプロファイルを得ることを目的として、リスクとリスクファクターに関する全ての情報を体系的に統合するための方法論と定義される。以下に示すように、リスクプロファイリングには4つのステップがある。

① ATMP の臨床利用と関連するリスクを同定する

リスクベースアプローチは、ATMP の臨床利用と関連するリスクの同定から始まる。患者／第3者に関連するいかなるリスクについても考慮に入れること。リスクの同定は製品開発とともに開始す

るものであり、公開文献データを参照することによってその妥当性を示すことができる。一般的には、ATMP のリスクは他の種類の医薬品のリスクとそれほど異なるものではない。

② 同定された個々のリスクに寄与する製品特有のリスクファクターを同定する

各リスクに寄与しうると考えることが妥当と考えられるリスクファクターを同定する。これらのリスクファクターは、例えば、製品の性質や構成、製造工程、非臨床の側面や臨床の側面に関連している。注意すべきは、こうしたリスクファクターが複数のリスクに寄与しうることと、特定のリスクに対して複数のリスクファクターが相互作用しつつ影響を及ぼし得るということである。開発中の ATMP とその臨床使用に関連するリスクファクターは、製品開発しながら同定し、製造や試験の間も評価を継続すべきである。

③ 各リスクファクターに関連するデータを各リスクに対してプロットし、その位置づけを明らかにする

特定のリスクに対する各リスクファクターの寄与について評価する目的で、各リスクファクターに関するデータの情報源を2次元の表形式でマッピングする。このマトリックスを利用して、リスクファクターとリスクの相関について検討し、リスクファクターとリスクの関係性を体系的に調べることができる。リスクファクターとリスクとの組み合わせに

ついて、関係性が明らかとなった場合には、以下のような情報を欄内に記入する：

1. 関係性の科学的意味
2. その関係性を示すための試験、または試験を実施しないことの妥当性
3. 申請書のコモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)においてその試験を記載すべき箇所

④ リスクファクター対リスクの関係について結論する

リスクベースアプローチは上で述べたようなマトリックスの表として表すことができる。

現在の科学的知見に基づき、合理性のある関係性が示されたリスクファクターとリスクとの組み合わせについては、以下の点について更に検討すべきである：

- (i) その科学的因果関係。
- (ii) 同定されたリスクファクターが特定のリスクに対して及ぼす影響力を明らかにするために実施された試験の概要。そのような試験を実施しない場合には、なぜ申請書類に実験データや臨床データを示す必要がないのかについて、科学的に妥当な説明。
- (iii) リスクファクターとリスクの個々の組み合わせに関する科学的データ（品質、非臨床、臨床データ）や公開情報が販売承認申請の資料として適切で十分であるかどうかについての結論。

C-14-1-4-5 販売承認申請書類への適用

販売承認審査時のデータパッケージの妥当性を示すためには、製品の開

発を論理的で有意義な方法で進めるためのリスクベースアプローチを示すことが重要となると考えられる。この情報に関しては CTD のモジュール 2 に記載すべきものである。

この情報を示すために申請者が選択できる既定の鋳型は存在しない。しかしながら、本ガイドライン案に示された方法論に従うことが推奨される。また、開発戦略についての明解かつ簡潔な概要と、販売承認申請書類に含めるデータの程度に関する結論および妥当性についての考察を記載することも推奨される。

リスクベースアプローチが適用され、モジュール 2 に記載されれば、その結果はリスクマネジメントプラン（EMEA/CHMP/410869/2006）の一部として安全性解析（safety specification, 安全性に関して何か分かっているか、何が分かっているのかを明らかにするプロセス＝同定されたリスク、潜在的リスクおよび情報不足の事項）のひとつの出発点として使用可能である。

C-14-2 考察

EU では 2008 年末から ATMP の新たな規制の枠組みが敷かれるようになったと同時にリスクベースアプローチの具体的運用に関する議論が活発化し、EMA は現在そのガイドライン案の策定に至っている。リスクベースアプローチの細胞・組織利用製品への適用に関するガイドラインを策定することにより、製品の販売承認申請に必要なデータの要件を決定する過程、すなわちリスクの同定・分析法、検証法、妥当性・合理性の説明方法等について、開発者（製薬企業、大学等）や関連団体（学会、患者団体等）の理解が促進されると期待される。開発者においては、科学的合理性のある開発戦略を立

てることが可能となることにより、開発の合理化・能率化が期待される。また、ガイドラインは規制当局者の販売承認申請審査過程にも役立つと考えられ、開発者と規制当局者とがガイドラインを共有することにより、効率的な販売承認につながるとも期待される。

C-14-3 小括

再生医療・細胞治療および細胞・組織加工製品の開発は今日非常に速い速度で進んでおり、EU のリスクベースアプローチに基づいた合理的かつ包括的な規制の枠組みは、この急速に進展する領域におけるイノベーションおよび製品開発を、不必要な規制の障壁により妨げられることなく推進することに役立つと考えられる。同時に、リスクベースアプローチは、医師や患者が期待する医薬品・医療機器の安全性を合理性をもって担保するために有用であると考えられる。わが国の細胞・組織加工製品の開発のためのミニマムコンセンサスパッケージの策定においても、EU のリスクベースアプローチを意識し、参考とすることは非常に有意義であると考えられる。

D. 考察

細胞・組織加工薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。また、2007年11月の総合科学技術会議において、人工多能性幹細胞について意見交換が行われ、再生医療臨床研究の加速のための支援のあり方等を検討することが必要とされるなど、臨床研究やそれに繋がる産業開発研究を円滑に進めるため速やかな対応が期待されている。

本研究プロジェクトは、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の品質・安全性評価や治験申請、製造販売承認への切れ目のない展開を効率的、効果的、合理的に行い、再生医療実用化を加速する方策を策定することを目的とする。

そのためには、現行の各種規制環境の中で個別に設定されている科学的方策や基準を共通のプラットフォームで取り扱えるようにすることがきわめて重要である。具体的には、ヒト幹細胞臨床研究であれ、産業開発であれ、例えば製造施設、製造工程、製品評価、製品管理面、倫理面、臨床適用面での留意事項、関連する評価基準、評価技術等について産・学・官が共通に参照でき、活用できる評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)を策定することである。また、再生医療では、多種多様で固有の特性を有するヒト幹細胞加工製品及び多様な疾患や患者が対象となるので、実用化加速方策には、ミニマム・コンセンサス・パッケージに加え、個別製品や治療毎に最も適切な評価方策を共通化、標準化し、上乘せすべきものとして提示する必要がある。この上乘せすべき要素、留意事項や基準を臨床開発のステージに応じて

提示することも重要なポイントとなる。

さらに技術的視点とは別に、関係者間の認識、解釈、運用の共有化もMCPの活用にあたってはきわめて重要な要素である。

本研究では、MCPの対象及び認識を共有すべき主な事項として、1)一般原則、2)GTP(Good Tissue Practice)、3)製品の製造方法&品質(試験・評価・管理)、4)非臨床安全性試験、5)非臨床有効性(POC)試験、6)臨床試験、7)細胞種別、8)細胞バンクの概念と技術要件、9)普遍的に利用可能な新規細胞特性解析手法及び品質評価手法、10)ウイルス安全性、11)造腫瘍性試験、12)抗原性、13)リスク評価によるケース・バイ・ケースアプローチなどについて逐次取り上げ検討した。

これらの検討を行うにあたって、事項毎に我が国すでに公表されている指針のもとになっている科学的原則や概念及び技術的要素などを比較検討して、共通事項を抽出し、MCPとなるべきもの、及び上乘せ方策となるべきものを同定していった。場合によっては欧米での指針や専門家のコメントを参考にした。

この中で最も重要な概念は、当該対象項目に関して、何が目的であり、何が手段であるか、手段の中でも目的に対して必須のものであるか、あっても良いものであるか、科学的学術的には重要なものであっても本来の趣旨目的と照らし合わせたときに副次的なものであるか、必ずしも必要としないものであるかを見極めることであった。既存の概念や技術的要素、アプローチ法に適切なものが存在しない場合には、これらを創造あるいは開発に努めた。その結果、シーズから臨床に至る一定限のMCPや上乘せ方策に関する基本骨格を構築できたと考えている。しかし、

細部についてはなお検討を要する部分も多く、今後の課題としたい。最終的には Commonn Technical Document 再生医療製品版およびその技術解説が作成できればと考えている。

これらが他の関連指針とともに活用され、わが国の再生医療実用化の水先案内、牽引力、推進力となることを期待したい。