

ミニマルリスクという制限について

- ミニマルリスク以上のリスクを伴う研究は小児を対象に行うべきではない、という主張もある
- ベルмонт・レポートは、ミニマルリスクという制限が設けると、将来子供たちが得られるはずの大きな利益を排除してしまう可能性もあることに注意すべきだと主張している

審査におけるリスクとベネフィット

- リスク＝「害が起こりうる可能性」
＝害を経験する確率と、
予想される害の重大さ(大きさ)
- ベネフィット≠確率
＝健康に関する何らかの価値

リスクは、「ベネフィットを得る確率」と比較
ベネフィットは「害の及ぶ確率」というよりはむしろ害と比較

害には

- 心理的な害
- 身体的な害
- 法的な害
- 社会的な害
- 経済的な害

リスクとベネフィットには

- 個々の被験者のそれ
- 家族のそれ
- 社会全般にとってのそれ

これらの異なる要素のバランスをとりながらも、目の前の被験者に影響を及ぼすリスクとベネフィットを何よりも重視する

「正義」とは

分配の公正さ

- 研究における負担と利益を公平に分担すること
- 被験者の選択

社会的弱者

- 繰り返し研究対象になっているグループにだけ負担を負わせない
- 黒人→タスキギー梅毒研究
- 兵士→プルトニウム注入実験
- 子供→ウィローブルック肝炎実験
- 学生・研究員→黄萬錫によるヒト胚性幹細胞捏造事件(研究員が卵子提供)
ジョンズ・ホプキンス大での死亡事故
(テクニシャンのEllen Rocheが試験に参加して死亡)

他の被験者では研究の意味をなさないような場合でないかぎり、社会的弱者を研究に組み入れるべきではない。

「法令遵守」≠「倫理的」

- 国内倫理指針の問題
- Frameworkを示すことなく、細かく規定しすぎ
- 研究デザイン・スタイルごとに指針を乱立乱発
- 「指針の規定・催促に対応していれば良い」との短絡的思考を助長する危険性

既存の国際ガイドラインの問題

- 特定の非倫理的研究への対応
 - “born in scandal”(ニュルンベルク綱領など)
- 包括性と体系性を欠く
 - 原則のリストに過ぎない(DoHなど)
- 特定の実用的な目的
 - 手続き重視の規制ガイダンス(ICHなど)

8つの倫理原則アプローチ

- 協同的なパートナーシップ
- 社会的価値
- 科学的妥当性
- 公正な被験者選択
- 好ましいリスク・ベネフィット比率
- 独立審査
- インフォームド・コンセント
- 被験者の尊重

1. 協同的なパートナーシップ

- 研究対象の集団が望んでいるか？
- 対象集団と事前に十分に協議できているか？
 - 例1 患者会と事前に連絡・相談する
 - 例2 死亡小票の研究利用→行政機関と事前に協議・契約する
 - 例3 内科学会員対象の調査→名簿使用について学会の協力を仰ぐ

2. 社会的価値

- 対象集団をリスクにさらすだけの価値のある(=対象集団の健康問題を解決する、または普遍化可能な重要な医学知識の獲得につながる)研究か？
- 先行研究に何か新しい知見を付け加えるものか？

「これって、どういった意義のある研究なの？」という問いに答えられなければ、そもそも検討の余地はない。

3. 科学的妥当性

- 研究目的が明確か？
- ヒトで行わざるを得ない研究(段階)か？
- 目的に到達できる(=正しいデータ・結果を得る)、正しい研究方法がとられているか？
 - 必要かつ十分なサンプルサイズか？
 - 被験者の選定・除外基準は適切か？
- 実行と達成は可能そうか？
 - 設備は？
 - 人材は？
 - 予算は？

4. 公正な被験者選択

- 被験者の選定・除外基準が科学的合理性にのみ基づいているか？
- ご都合主義で被験者を選んではないか？
- 得ようとする科学的知見を最大化する被験者として誰が最も適当か？
- 社会的弱者を被験者に選ぶ場合にも、科学的合理性のみに基づいて選んでいるか？
- 他の集団を用いて同じ研究目的に達し得ないか？（より低リスクな集団はいないのか？）
- 原則として、利益の潜在的享受者である者を被験者とする。

5. 好ましいリスク・ベネフィット比率

- 研究から見込まれるベネフィットが、被験者の負うリスク(危害・不快)に見合う、もしくはそれらを補ってなお余りあるものであるか？

リスク＝身体的、精神的、社会的、経済的
ベネフィット＝社会・医科学への利益
(＋被験者の治療上の利益)

どうすればリスクを軽減できるか常に考える

- リスクが可能な限り最小となるような手段を講じることによって、当該リスクが、許容しうる範囲のリスクとなるかどうかを検討する。
 - 同じ研究目的に達しうるが、より低リスクな研究方法はないか？
- より高度な保護体制の整備・提供により、リスクをできるだけ減らす工夫を行う。
(例：スタッフの追加、他検査の追加、通院ではなく入院下での実施、緊急時の対応・連携体制の整備など)

6. 独立審査

- 中立性を保った第三者によって適切に評価・審査されているか？
 - IRB/REC、DSMB(データ安全性モニタリング委員会)、[中間的な組織として、症例検討委員会(適格性判定委員会)]
- 利益相反によって研究計画やリスク・ベネフィット評価が不適切に歪められていないか？
 - 利益相反全てが悪いわけではない
 - 事前に倫理審査委員会が確認することの方が重要
 - 必要に応じて倫理審査委員会においても研究結果の分析を行う

7. インフォームド・コンセント

- 研究内容に応じた、適切なインフォームド・コンセントの手続き・体制が準備されているか？
- 説明文書は、研究対象者に適切な書き方となっているか？(小児ならアセント文書)
 - 口頭のみで説明を行う場合や、opt-out方式で揭示(通知)するだけの場合であっても、審査時には紙面におろしたものがなければ審査できない
- 対象者が「最低限知っておくべき内容」が記載されているか？

8. 被験者の尊重

- リスクにさらされる被験者に対して、最大限の注意が払われているか？
 - 安全管理体制
 - 危機対応体制
 - 個人情報の保護体制
 - 同意の任意性・同意撤回の自由の確保体制
- 被験者に対するケアは十分になされているか？
 - 新たな情報・研究経過について逐次報告
 - 研究途中～事後のフォローアップ
 - 研究結果の個別報告、および、社会還元・普及促進

ご清聴ありがとうございました

NKT細胞を用いた トランスレーショナルリサーチ

千葉大学大学院 免疫細胞医学・免疫発生学・呼吸器病態外科学
本橋 新一郎

2012年11月7日
臨床研究入門講義

トランスレーショナルリサーチ(TR)とは

基礎的な医学の研究成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

基礎的な医学の研究成果を臨床に応用することを目的にチームで行う研究

本日の内容

基礎研究の成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

- 1) 基礎研究成果
- 2) 臨床応用に向けた基盤整備
- 3) 臨床応用の実行（先進医療実施へ）

本日の内容

基礎研究の成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

- 1) 基礎研究成果
- 2) 臨床応用に向けた基盤整備
- 3) 臨床応用の実行（先進医療実施へ）

Lung cancer

Leading cause of cancer death: 70,712 people died in 2010 (Japan)
Five year survival rate of all cases: ~25%
Median survival time of unresectable lung cancer: 11~14 months
Median survival time after 2nd line chemotherapy: 5~7 months



Non-small cell lung cancer (NSCLC) (80~85%)
 adenocarcinoma
 squamous cell carcinoma
 large cell carcinoma
 · low or poor responsiveness to chemotherapy or radiotherapy
 · surgical resection is the mainstay of treatment (stage IA~IIIA)

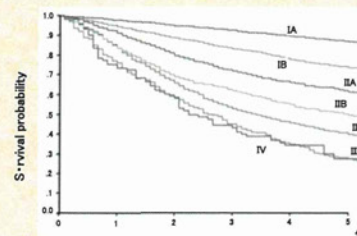


Small cell lung cancer (SCLC) (15~20%)

- rapid growth and high metastases propensity
- treated with chemotherapy and radiotherapy
- surgical resection is not applicable except for stage IA



Overall survival curve of primary lung cancer after surgery



5-year survival rate p-stage	Survival Rate (%)
IA	86.8%
IB	73.9%
IIA	61.6%
IIB	49.8%
IIIA	40.9%
IIIB	27.8%
IV	27.9%

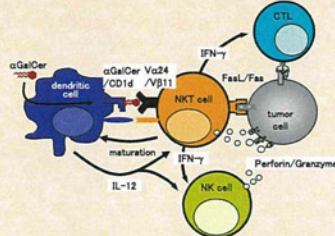
5-year survival rate of all resected cases

1996年	51.9%
1999年	61.6%
2004年	69.6%

2011, 日呼外会誌

NKT細胞とは

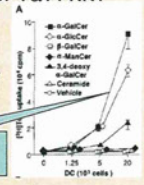
- 1) NKT細胞は特異的糖脂質リガンドである、 α -ガラクトシルセラミド(α GalCer)を認識し活性化後、強力な抗腫瘍効果を有する(*Science* 1997)。
- 2) α GalCerを提示させた抗原提示細胞を静脈内に投与すると、肺内NKT細胞が活性化され、抗腫瘍効果を示す(*J Immunol* 1999, *Cancer Res* 1999, *Jpn J Cancer Res* 2002)。
- 3) 肺癌症例において末梢血NKT細胞分画は減少するものの、残存するNKT細胞のIFN- γ 産生能や、樹状細胞の α GalCer提示能は保たれている(*Int J Cancer* 2002)。



CD1d-Restricted and TCR-Mediated Activation of Va14 NKT Cells by Glycosylceramides

Kawano, et al. *Science* 1997

α -galactosylceramide was identified as a ligand for Va14 TCR. Va14 invariant NKT cell shares distinct recognition systems with either T or NK cells.

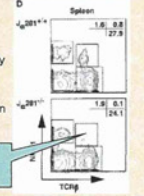


α -Galactosylceramide刺激により NKT細胞が増殖

Requirement for Va14 NKT Cells in IL-12-Mediated Rejection of Tumors

Junqing Cui, et al. *Science* 1997

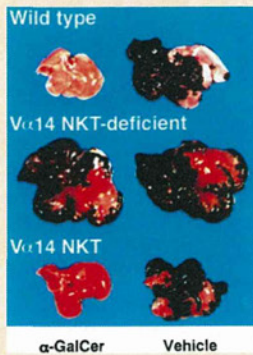
Mice with a deletion of the Ja281 gene segment were found to exclusively lack iNKT cell subpopulation (**NKT knock out mice**). The iNKT cell-deficient mice could no longer mediate the interleukin-12 (IL-12)-induced rejection of tumors. Va14 iNKT cells were found to be an essential target of IL-12.



Jalpha281 knock out mice ではNKT細胞が欠損

Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated Va14 NKT cells

Kawano, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998



通常のマウス

NKT細胞の存在しないマウス

NKT細胞のみ存在するマウス

Inhibition of Experimental Tumor Metastasis by Dendritic Cells Pulsed with α -Galactosylceramide

Toura, et al. *J Immunol* 1999

Lung LLC metastasis

LLC : 4×10^5 , i.v. day 18

DC : 3×10^6 , i.v. (day 1)

Liver B16 metastasis

B16 : 3×10^5 , i.s. day 14

DC : 3×10^6 , i.v. (day 7,9,11,13)

DC pulsed with

Vehicle

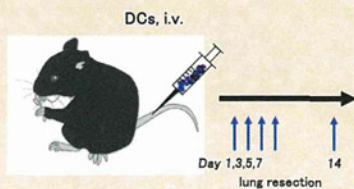
α GalCer

DC pulsed with

Vehicle

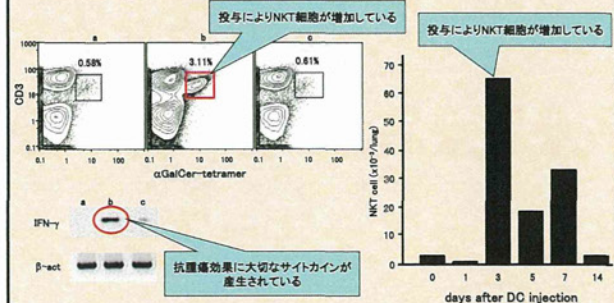
α GalCer

Proliferation and activation after administration of α GalCer-pulsed DCs



Expansion of Lung Va14 NKT Cells by Administration of α -Galactosylceramide-pulsed Dendritic Cells

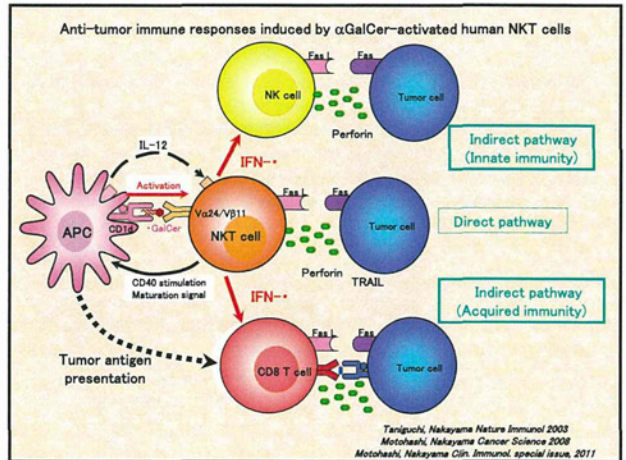
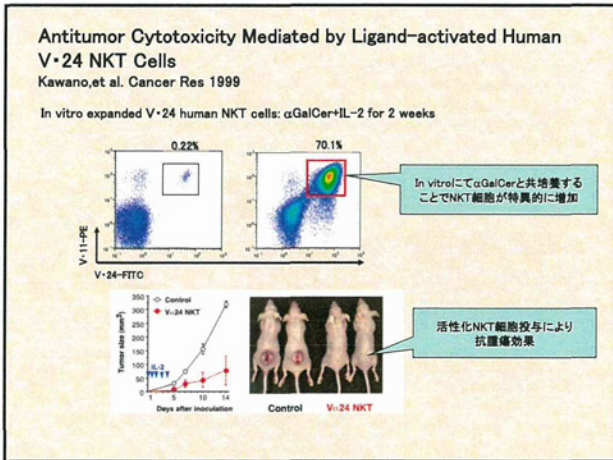
Akutsu, et al. *Jpn J Cancer Res* 2002



投与によりNKT細胞が増加している

投与によりNKT細胞が増加している

抗腫瘍効果に大切なサイトカインが産生されている



自然免疫系に属する新しいリンパ球系列であるNKT細胞免疫系を標的にしたがん免疫細胞療法

	CTL療法	NKT細胞療法
免疫系	獲得免疫系	自然免疫系
活性化	ペプチド・MHC	α GalCer/CD1d
MHC	多型に一致したpeptide・MHC	糖脂質・種属で一つのMHC
キラー活性	MHC発現がん細胞	すべてのがん細胞
治療対象	特定のMHCタイプの患者	万人に可能

両者の併用も可能

NKT細胞による肺癌免疫療法

- FDA細胞治療ガイドラインに沿った臨床研究
- GMP基準に沿った品質管理
- GCPガイドラインを遵守した臨床治療
- 倫理審査承認済み (H11.8, H13.2, H15.9...)
- GMP α GalCer(KRN7000)キリンビール
- 世界3カ所のみ (千葉大・米ロックフェラー大・豪クイーンズランド病院)

成分採血 → 患者末梢血 単核球細胞 → IL-2+GM-CSF → α GalCer (KRN7000) 樹状細胞(DC)

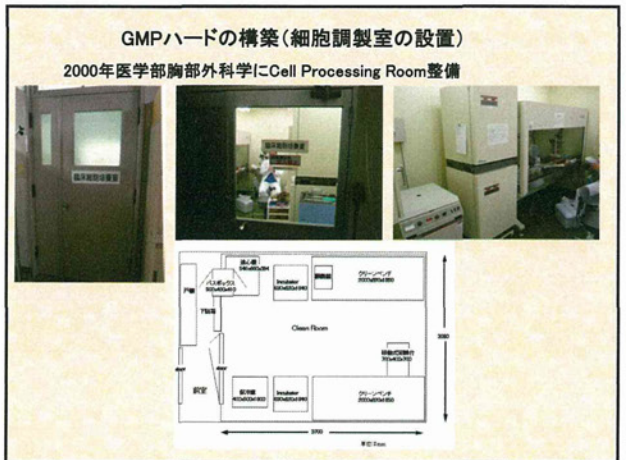
点滴

Phase I study (2001-2003) 再発・進行期静脈内投与 Clin Cancer Res 2005
 Phase I/II study (2004-2007) 再発・進行期静脈内投与 J Immunol 2009
 Pilot study (2007-2008) 進行期術前静脈内投与投与 J Clin Immunol 2011
 Phase I study (2008-2011) 再発・進行期気管支鏡下投与
 参考Review: Clin Immunol 2011, Semin Immunol 2010, Immunotherapy 2009

本日の内容

基礎研究の成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

- 1) 基礎研究成果
- 2) 臨床応用に向けた基盤整備
- 3) 臨床応用の実行 (先進医療実施へ)



2003年医薬系総合研究棟内CPC設置(4部屋, 50m²)

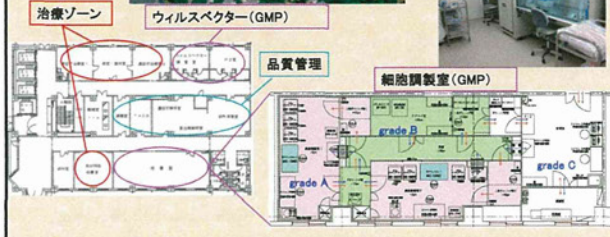


1F	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Center for Advanced Medicine



附属病院未来開拓センター (TR実験, GMP施設)
総面積 700m² GMP: 100m²



研究計画書を含む文書作成

1. キリンビール (株) 医薬カンパニー開発部の担当者によるプロトコル作成支援 (2000年~Phase I プロトコル)
2. 臨床研究情報センター (TRI) による生物統計家へのコンサルテーションも含めたサポート (2004年から一部のプロトコルに限って)
3. 臨床試験部でのプロトコルレビュー
4. 細胞治療効果安全性評価委員会の設置, 有害事象対応手順書の作成



1. シーズ評価専門部会 (「臨床研究基盤整備推進委員会」および「先端医療開発委員会」)
2. 生物統計学 佐藤泰憲先生赴任

GMP (製造管理及び品質管理の基準) の構築

GMPソフトの構築

- 1次文書: 品質マニュアル
- 2次文書: 製品標準書, 製造管理基準書, 品質管理基準書, 衛生管理基準書
- 3次文書: 手順書 (各基準書の下位文書, SOP, 異常発生時の対応手順書など)
- 4次文書: 記録書 (環境モニタリング記録, 浮遊菌試験結果記録, 付着菌試験結果記録, 清浄度試験結果記録, セットアップ作業記録, クリーンアップ作業記録, チェンジオーバー結果記録, 定期清掃作業記録等, 50種類以上)

整備済み!!

問題点

GMP施設の管理・維持負担が非常に大きい
文書管理が基本(必須)であるが、膨大な量の文書が発生



基礎と臨床の綿密な協体制の確立

1. 千葉大学大学院免疫発生学と呼吸器病態外科学または耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室との共同研究、人的交流
2. 定期的な合同免疫療法カンファレンス開催による情報共有
3. 医学部附属病院未来開拓センター(2008-)、臨床試験部(2005年-)を介した連携
先進医療承認以降はNKTミーティングを月1回開催
4. 医学部附属病院内での輸血部・事務・検査部等との協体制の確立



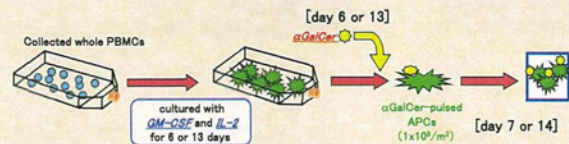
医学部

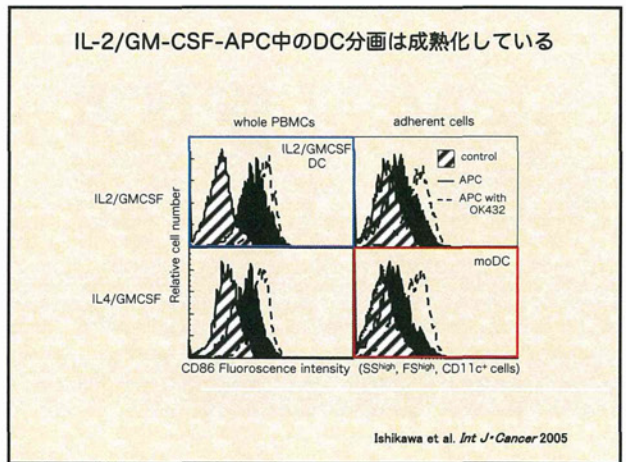
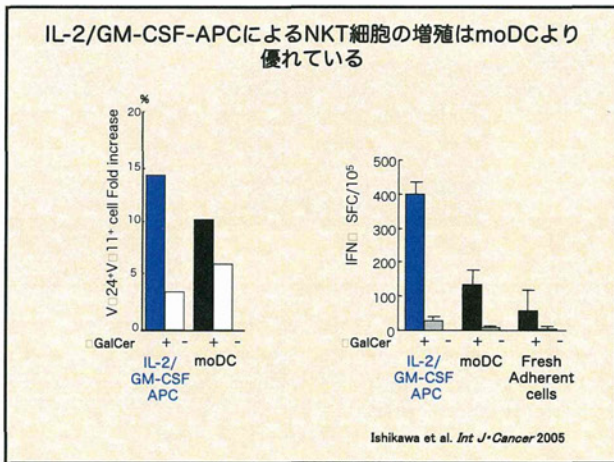
医学部 (医薬系総合研究棟)

医学部附属病院

通常の樹状細胞誘導方法は、CD14⁺単球から GM-CSF+IL-4で培養

我々の誘導方法は、全単核球からGM-CSF+IL-2で培養





本日の内容

基礎研究の成果を臨床に役立つものとして応用していくのに必要な一連の研究を立案・実行する過程

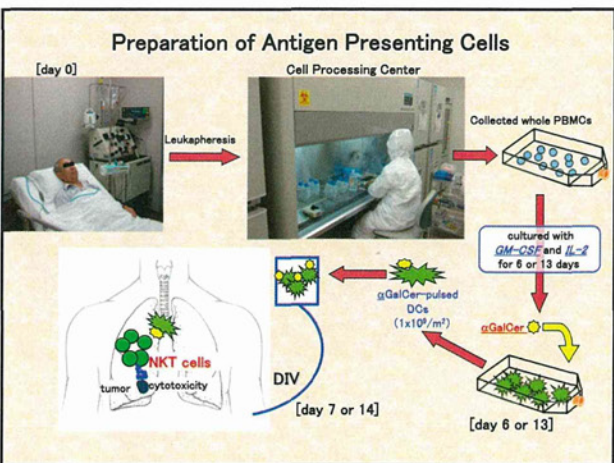
- 1) 基礎研究成果
- 2) 臨床応用に向けた基盤整備
- 3) 臨床応用の実行 (先進医療実施へ)

進行・再発非小細胞肺癌に対するGalCerパルス樹状細胞の静脈内投与 (Phase I/II)

登録基準: 切除不能進行期もしくは再発非小細胞肺癌にて標準治療終了後
前治療から4週間以上経過
年齢: 20歳~80歳, Performance Status 2以下
末梢血Vα24⁺Vβ11⁺ NKT細胞 >10個/ml
コルチコステロイドを使用していない

登録症例: 23症例
完遂症例: 17症例

成分採血: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 週
DC#1: 1週, DC#2: 2週, DC#3: 7週, DC#4: 8週



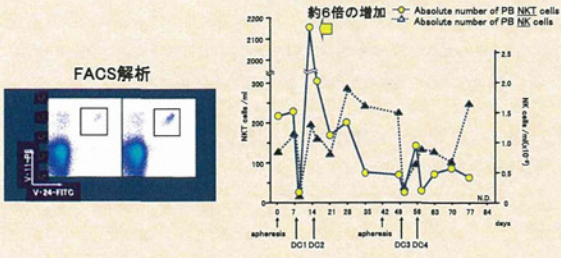
Results: Adverse Events

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
001	Fever AST, ALT and potassium elevation		
002	General fatigue	Anemia	
003	Creatinine elevation DOE		
004	LDH elevation		
005	Anemia		
008			
010	General fatigue	Fever	
012	Fever, Dyspnea		
013		Fever	
016	Fever LDH and ALP elevation		
017	Chill, DOE LDH elevation		
018		Fever	Recurrence of deep vein thrombosis*
019	Chest pain	Fever	
022	Creatinine and amylase elevation		
023	Fever, LDH elevation		
024	LDH elevation	Bloody sputum	
025	General fatigue, Chest pain Total bilirubin elevation		

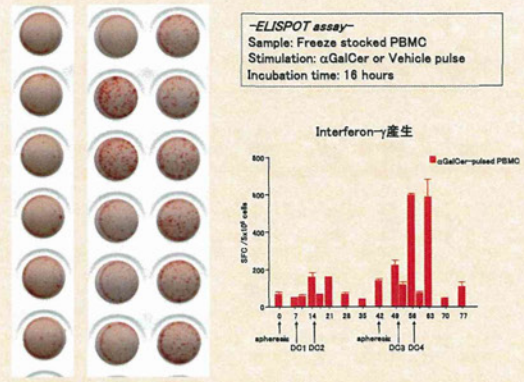
*Reviewed by Chiba University Quality Assurance Committee on Cell Therapy

NKT細胞特異的免疫反応の検出

Proof of conceptである。本治療によるNKT細胞特異的免疫反応が測定可能



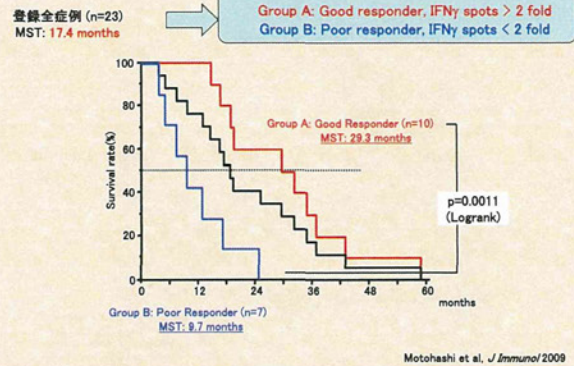
NKT細胞特異的免疫反応の検出



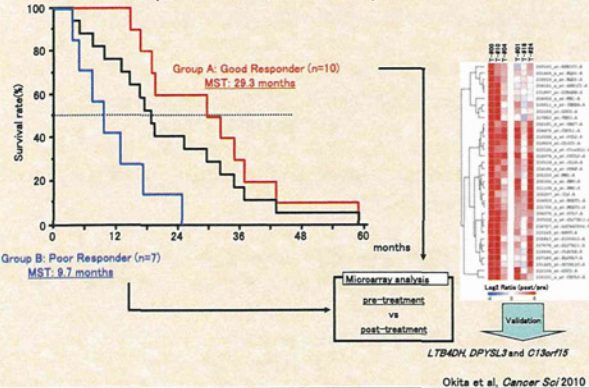
Immunomonitoring and Clinical outcome

case	baseline NKT	Fold increase of NKT cells	Fold increase of IFN- γ production	anti-tumor effect	TTP (days)	follow (months)	clinical outcome
005	0.004%	2.6 (d14)	19.5 (d56)	SD	252	36.6	dead
004	0.057%	6.2 (d14)	15.3 (d56)	PD	71	19.4	dead
002	0.014%	11.9 (d14)	10.8 (d56)	SD	>84	32.2	dead
013	0.006%	21.1 (d21)	5.6 (d35)	PD	63	42.9	dead
025	0.041%	0.7 (d14)	5.3 (d35)	PD	77	34.6	dead
008	0.015%	0.9 (d14)	4.9 (d21)	PD	63	16.4	dead
018	2.000%	3.2 (d14)	3.3 (d14)	PD	77	29.4	dead
010	0.240%	0.5 (d49)	2.8 (d35)	SD	280	58.6	dead
019	2.500%	1.8 (d14)	2.1 (d49)	PD	61	14.5	dead
003	0.023%	0.9 (d21)	2.0 (d56)	SD	153	18.6	dead
012	0.200%	1.0 (d49)	1.7 (d49)	SD	208	25.0	dead
017	0.039%	3.6 (d21)	3.4 (d21)	PD	84	5.1	dead
022	0.023%	1.3 (d21)	1.4 (d14)	PD	72	17.4	dead
024	0.013%	1.9 (d84)	1.3 (d42)	PD	35	13.0	dead
016	0.015%	1.0 (d14)	1.1 (d28)	PD	70	3.6	dead
023	0.026%	1.7 (d21)	1.1 (d42)	PD	72	9.8	dead
001	0.017%	1.3 (d21)	1.0 (d21)	PD	71	7.5	dead

NKT細胞特異的インターフェロン- γ 産生能は全生存期間と相関する



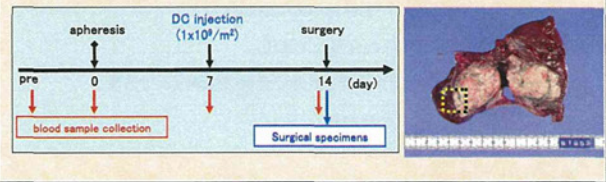
Detection of specific biomarker associated with the responsiveness of α GalCer-pulsed DC

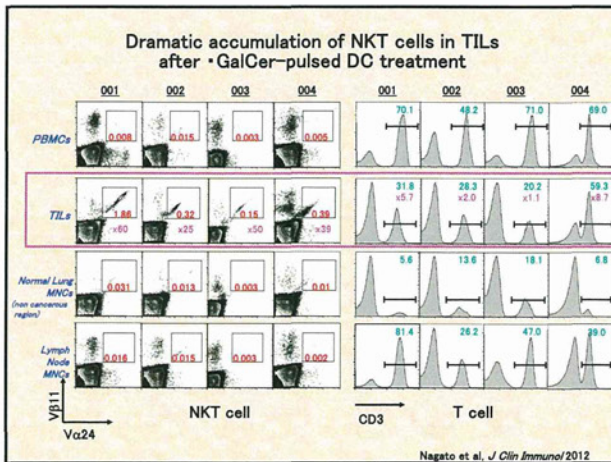


切除可能進行期非小細胞肺癌に対する術前 α GalCer/パルスDC投与

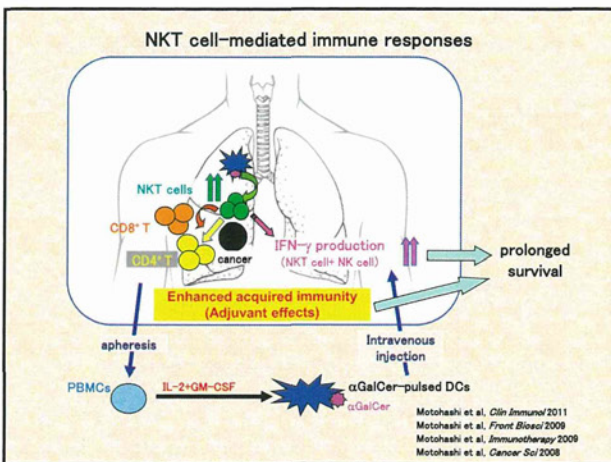
α GalCer/パルスDC静脈内投与後の抗腫瘍効果発揮メカニズムの解析を腫瘍局所で行う探索的研究

- 症例選択基準
- ・切除可能な進行期非小細胞肺癌 (clinical stage IIb or IIIa)
 - ・各種臓器機能がほぼ正常
 - ・末梢血NKT細胞数>10個/ml





- まとめ(1)**
1. α GalCer/パルスDCの静脈内投与は安全に施行可能であり、NKT細胞特異的免疫反応の検出が可能であった。
 2. α GalCer/パルスAPC投与後にNKT細胞特異的IFN- γ 産生増強を認めた症例では、認めなかった症例と比較し全生存期間の延長が得られた。
 3. α GalCer/パルスAPCの静脈内投与は、活性化したNKT細胞の肺癌局所への集積を亢進させる。



- 高度医療評価制度(第2項先進医療、第3項高度医療)
2012年10月より先進医療A、Bへ**
- ・薬事法未承認の先進的な医療技術(自費)→**先進医療B**
 - ・保険診療との併用可(**混合診療**)
 - ・科学的に評価可能なデータ収集を目的
 - ・先進的な医療を早く受けたいという患者のニーズに対応するための**社会**への還元

α GalCer-pulsed DCの高度医療評価制度への申請の道程

2010年4月 厚生労働省保険局へ第2項(先進医療)へ申請

2010年6月 担当官との折衝の後、免疫細胞治療は第3項(高度医療)での取り扱いとなり、取り下げ。

2010年7月 第3項(高度医療)へ申請のために、厚生労働省医政局に第1回目の相談。研究計画書の準備開始。GMP書類整備。

2011年2月 医政局へ第2回の事前相談。

2011年8月 厚生労働省へ正式申請。構成員(専門家)4人の事前審査での指摘事項を受け、一部修正(web上に公開)。

2011年9月28日 高度医療評価会議にて承認。

2011年12月 先進医療専門家会議、中央社会保健協議会にて承認。

2012年1月1日 厚生労働省より公示となる。

**第3項先進医療(高度医療)
 α GalCer-pulsed DCの研究計画概要**

目的: 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌の新規2次治療を確立する

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効率、疾患制御率、安全性、NKT細胞特異的免疫反応

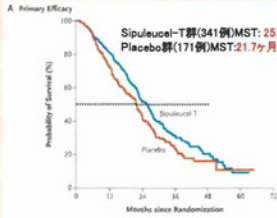
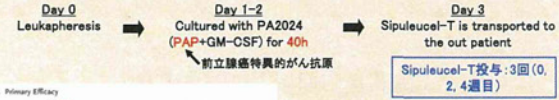
対象: 切除不能進行期または再発非小細胞癌で抗癌剤による一次治療終了後 PS 0 or 1, 年齢 20~75歳

方法: 成分採血にて採取したPBMCよりGM-CSF及びIL-2にて誘導した α GalCer-pulsed DCを2回静脈内投与する。これを2コース施行する。

保険適応外自己負担額: 1コース当たり599,500円
2コース施行で1,199,000円

Sipuleucel-T [Provenge®]

対象: 標準治療後の転移性ホルモン抵抗性前立腺癌
PBMCより樹状細胞を含む抗原提示細胞を調製し、前立腺癌特異的抗原を提示させ、静脈内投与する能動免疫療法



無増悪生存期間: 3.7 mo vs 3.6 mo
奏効率: 0.3% (1例/341例)

¥ 93,000/3回投与/1ヶ月

No. at Risk

	0	24	48	72
Sipuleucel-T	341	274	228	144
Placebo	171	133	85	44

Philip W. Kantoff et al. *N Engl J Med* 2010

まとめ(2)

- 非小細胞肺癌に対するαGalCerパルス樹状細胞療法の生存期間延長効果を基に高度医療への申請を行い、承認を受けた。
- 高度医療の目的は、αGalCerパルス樹状細胞療法の非小細胞肺癌の新規2次治療としての可能性を検討することである。
- より強力な臨床効果を得るため、またNKT細胞による抗腫瘍効果発揮分子メカニズムの解析のために、樹状細胞の気管支鏡下投与など、新規臨床研究も平行して施行している。

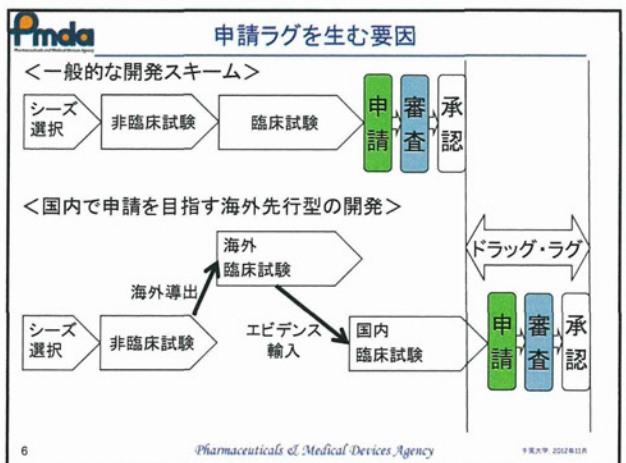
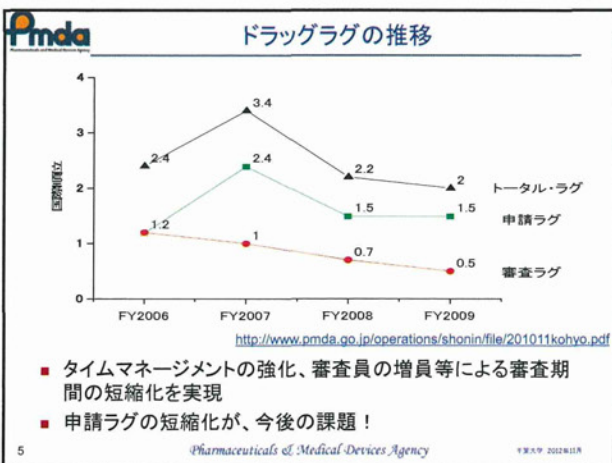
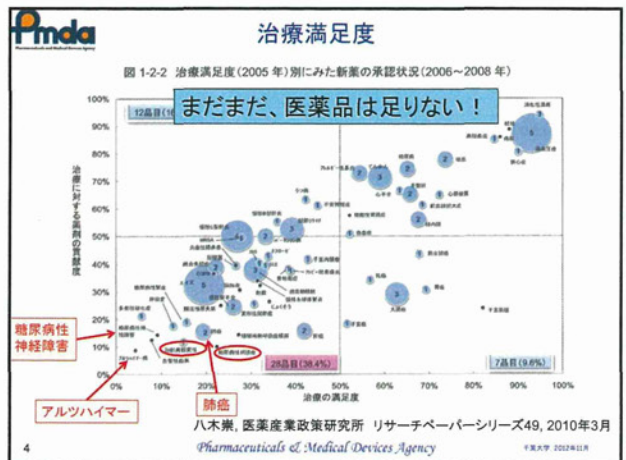
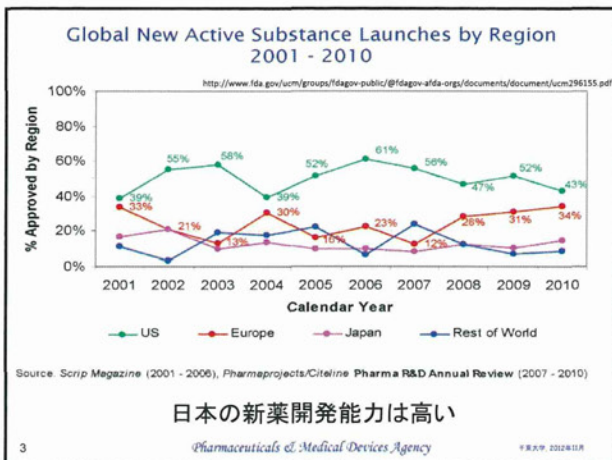
医薬品の承認審査とレギュラトリーサイエンス

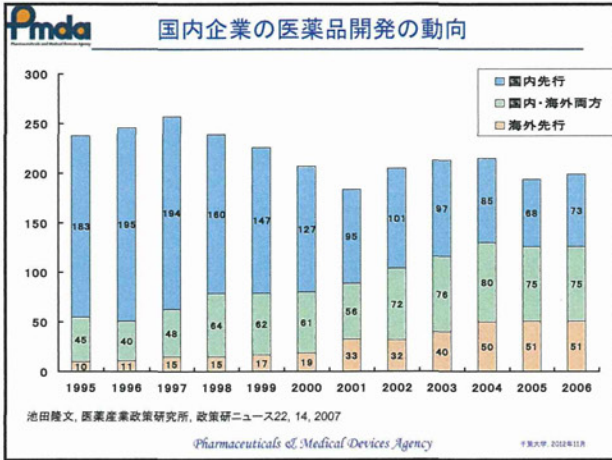
宇山佳明
 (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
 千葉大学大学院医学薬学府医療行政学講座 客員教授
 名古屋大学大学院医学系研究科 客員教授

1 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 2012年11月

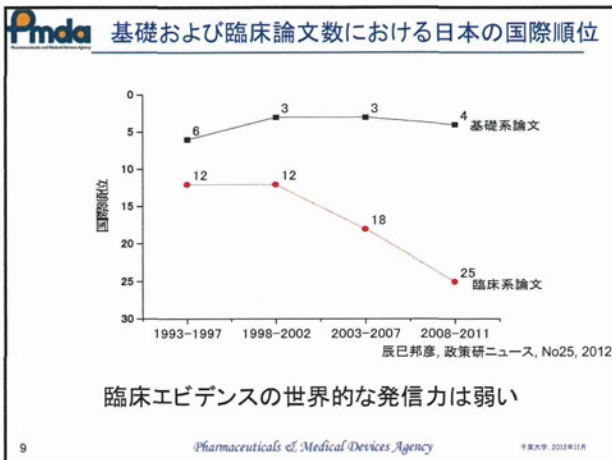
医薬品に関する日本の現状

2 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 2012年11月





- ### なぜ、日本での臨床開発が進まないのか？
- 考えられる要因
 - 日本の市場性: 開発コストが回収可能か？
 - 薬価との関連 → 新薬創出等加算などの新たな薬価制度
 - 臨床試験体制: 迅速かつ低コストで信頼性の高い試験が実施可能か？
 - “時は金なり” → 治験活性化5カ年計画等による基盤整備
 - 科学的助言体制: 開発品目への適切な助言が得られるか？
 - アカデミア・審査当局等との意見交換
- 8 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency



実用化促進のための探索試験の重要性

探索的試験 (開発早期)	検証的試験 (開発後期)
主な検討事項 <ul style="list-style-type: none"> ■ 医療ニーズの的確な把握 ■ 革新的技術等への評価・解析方法の開発 ■ 規制との整合性 	主な検討事項 <ul style="list-style-type: none"> ■ 仮説の適切性 ■ 試験規模が大きくなるため、オペレーション上の課題 ■ 規制との整合性

■ 革新的医薬品・医療機器を早期に実用化するためには、探索的な段階で、適切な助言を得ることができるアカデミアや審査当局の役割が重要

➡ 日本の臨床開発力の底上げが必要

10 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

- ### 実用化を目指した開発での日本の課題
- 薬事申請や承認に精通したサイエンティストが少ない
 - シーズはあっても、どのように開発し、評価すればよいのか判らない
 - 臨床治療ストラテジーを確立するような臨床研究が少ない
 - プロトコルを自ら立案し実施した経験のあるサイエンティストが少ない
- ➡ 日本の基礎研究成果を実用化につなげるためには、日本のアカデミアやベンチャー企業の自らの開発能力を高めることが必須
- 11 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

医薬品開発・承認に関する良くある質問

* ここで示す考え方は、あくまでも個人的見解です。

12 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

日本は審査が遅いから、米国等で承認された医薬品が使えないのは問題だ。

- 現状では、日本における新医薬品の審査期間は、欧米とほぼ同じとなっている（申請から約1年で承認）
- しかし、申請時期がまだ欧米よりも遅いため、結果として承認時期が遅れている。
- 申請時期の早期化、すなわち、日本での臨床開発をいかに早く開始するかが、これからの課題である。

韓国等では、日本よりも早期に医薬品が承認されているのだから、日本も同じようにすればよいのではないかな？

- 韓国では、10年ほど前までは、承認前に韓国人でのデータがなくても、米国等のデータに基づき承認を得ることが可能であった。
 - 治験の実施可能性、治験制度の整備等を考慮
- 近年では、韓国KFDAは、韓国人での臨床試験結果を求めるようになっており、日本や米国等での考え方に近づいている。

→日本は臨床開発と評価を自国で完結できる能力を持っており、日本人におけるベネフィット／リスクの評価を適切に実施しながら、より早期に承認するためには、審査の簡略化ではなく、日本での臨床開発の効率化を考えるべき！

欧米は民族差にこだわっていないのに、なぜ、日本は民族差にこだわるのか？

- 欧米では、これまで白人を主たる集団とする治験結果が、当たり前のように提出されることが多かった。
- 1998年のICH E5ガイドライン施行以降、他民族でのデータを最も多く利用して承認の可否を判断しなければいけないのは、日本であった。
- しかし、最近、医薬品開発の国際化が進み、自国のデータが減少していることについては、FDAやEMAも懸念を示している。
- どの審査当局も、基本的にはその国でのベネフィット／リスクを判断するために評価を行っており、民族差については、各国共通の課題である。

ICH3極への国際共同治験相談例

- Clinical development program for a new indication for an already-approved drug
- A single, two-armed (agent + comparator vs. comparator only) Phase 3 global trial was planned
 - 500 patients in Europe, South Africa, South America and Asia-Pacific.
- Considered local-patient requirements in Asia:
 - 75 - 100 Japanese patients as per PMDA guidance
 - For China, Category 3 NCE submission, therefore 100 Chinese patients per treatment arm, for a total of 200
- US FDA and EMA Rapporteur (from Swedish MPA) were consulted regarding the acceptability such a large proportion of patients from Asia-Pacific

Michael Rozycki, 2nd DIA China Annual Meeting, 2010

ICH3極への国際共同治験相談例

- US FDA
 - Concern that the study population not representative of US population
 - Recommended majority of patients to be from US
- EMA Rapporteur
 - No evidence of major differences in efficacy between the Asian countries and EU population
 - However, should differences be found between the two populations in the proposed study, the sponsor would bear the risk to approval
 - Therefore, suggested upper limit of 50% for Asia-Pacific patients, with at least 10% from EU

Michael Rozycki, 2nd DIA China Annual Meeting, 2010

日本の臨床開発能力を高めるためのPMDAにおける取組

fmda

対面助言制度

19 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

fmda PMDAにおける対面助言制度と薬事戦略相談

20 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

fmda 薬事戦略相談制度の概略

21 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

fmda 薬事戦略相談とは

- 平成23年7月1日開始
- 日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な品質・非臨床試験及び早期の治験に関する指導・助言

貴重な科学的成果について、

- より早く
 - より適切に
 - 着実に回り道することなく
 - 実用化へのステップを進めるようにしたい。

22 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

fmda 薬事戦略相談・対面助言手数料

医薬品戦略相談※1	1相談当たり※2	1,498,800円
医薬品戦略相談(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)※1	1相談当たり※2	149,800円
医療機器戦略相談※3	1相談当たり※2	849,700円
医療機器戦略相談(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)※3	1相談当たり※2	84,900円

※1: 細胞・組織加工製品は、医薬品戦略相談の手数料を適用
 ※2: 対面助言の1相談当たりの相談時間は2時間程度
 ※3: 体外診断薬は、医療機器戦略相談の手数料を適用

別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業(低額要件適用対象)の条件は、下記を参照
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujiisenyaku/file/yakujiisenyaku_03.pdf

23 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

fmda 薬事戦略相談実施状況

2011年7月開始～2012年9月まで

- 多数の個別面談と事前面談で、さまざまな相談に柔軟に対応
- 具体的な計画立案に向け、対面助言の増加が課題

24 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 平成29年 2017年12月

Pmda

薬事戦略相談でよくある相談

25 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 平成27年 2015年11月

Pmda

- 薬理学的特性が明らかとなったので、第 I 相臨床試験を開始したいが、どのような手続きが必要か？
- 相談にあたって、明確化が必要な事項
 - 品質はどのように担保されるのか？
 - ロット管理、規格値、安定性、試験方法など
 - 毒性試験はどこまで検討が進んでいるのか？
 - 実施済みあるいは計画中の試験とその内容
 - 臨床試験は、どのようなプロトコルを予定しているのか？
 - あればプロトコル、なければ骨子

有効性(効果)だけではなく、品質、安全性等についても検討し、開発品目のプロファイルを総合的に理解することが重要！

26 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 平成27年 2015年11月

Pmda その他のよくあるコメント

- より強力な薬理作用のものが出来たので、より効果的
なはずだ。
 - 強力になった分、選択性も変化し、他の受容体やシグナル伝達にも影響し、想定していなかったリスクが増大しているかも？
- ヒトでの臨床研究結果があるので、いまさら毒性試験は不要ではないか？
 - 一般的に毒性試験は、ヒトでは、検討が困難な遺伝毒性、生殖毒性、長期投与時等の毒性を高用量も含めて検討するもので、評価可能なリスクの範囲が異なる。

27 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 平成27年 2015年11月

Pmda 円滑な開発のために！

- 開発のロードマップ作成が重要
 - 検討課題、実施すべき試験を確定し、いつまでに何をやるのか？
 - 大まかなスケジュールを考えることで、今何をすべきかが明らかになる。

(簡単なロードマップの例)

H24.12 H25.12 H26.12

品質・規格 安定性 急性毒性試験 反復投与試験 臨床試験プロトコル

FIH

PMDA PMDA PMDA

28 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 平成27年 2015年11月

Pmda

レギュラトリーサイエンス研究の重要性と PMDAにおける取組

29 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 平成27年 2015年11月

期待と現実のギャップ

国民の医療への関心・ニーズ

既存の科学

現状での課題
市販後の重要な副作用発現、低い開発成功率、ドラッグ・デバイスラグ、不十分なリスクコミュニケーション、意思決定の不透明感

新規試験デザイン、解析手法の開発

レギュラトリーサイエンスの強化

リスクコミュニケーション及びマネジメント手法の開発

有効性・安全性予測モデルの開発、評価

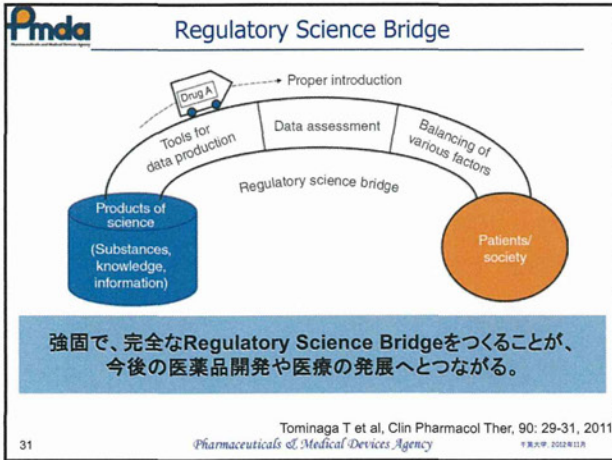
ベネフィット/リスクの客観的評価手法の開発

国民の医療への関心・ニーズ

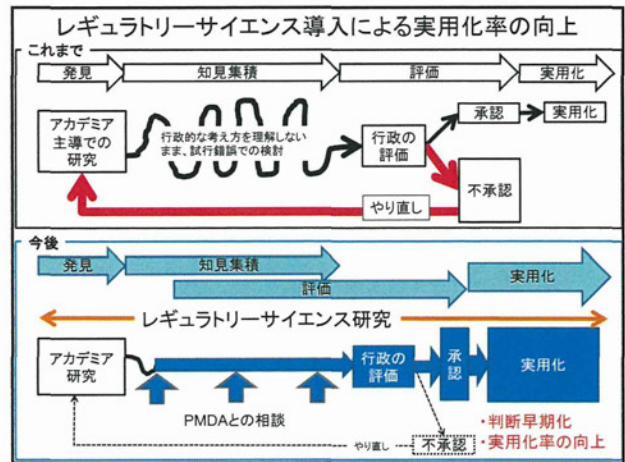
社会のバランスの確保

レギュラトリーサイエンス

既存の科学



- その他の取り組み**
- 科学委員会
 - 各分野の専門家とPMDAとの科学的議論の場
 - PMDAでのレギュラトリーサイエンス研究
 - PMDA自身がレギュラトリーサイエンス研究を実施(ドライ・ラボとしての役割)
 - 連携大学院
 - レギュラトリーサイエンティストの育成
 - PMDAでのレギュラトリーサイエンス実践の機会を提供
 - 人材交流
 - 全国の大学・研究機関とPMDAとの間で人材の交流
- Pharmaceuticals & Medical Devices Agency



- 目指すは！**
- 日本発のシーズの世界初の実用化を日本で
 - 適切なデザインに基づく早期治験の活性化と充実
 - アカデミアの積極的な関与
 - 日本人に最適な臨床治療ストラテジーを、日本人患者でのエビデンスをもとに構築
 - 企業主導の治験だけでなく、医師主導RCT(特に製造販売後臨床試験)の積極的な実施
 - 日本の臨床エビデンスを世界へ発信
 - エビデンスの輸入ではなく、輸出を！
- 医療先進国・日本の実現
- Pharmaceuticals & Medical Devices Agency


- Information**
- PMDA ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/index-e.html/>
 - PMDA DRUG Information(添付文書、審査報告書等の検索)
<http://www.info.pmda.go.jp/info/search.html>
 - E-mail: uyama-yoshiaki@pmda.go.jp
 - 医薬品評価について、さらに知りたい方は、
- 医薬品評価概説
- Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

平成24年11月22日千葉大学

細胞組織医薬品のGMPについて

～現行薬事法下で考える～

平成24年11月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部 部長 櫻井信豪



本日の話

- 言葉の定義
- 現行薬事法下での製造販売承認制度
- 品質審査と設備基準
- GMPの基本的な考え方
- 開発・治験段階での留意点

(注意)本発表はあくまで現行制度に当てはめた場合の解説です。
制度の見直しは厚生労働省の業務。

言葉の定義

細胞組織医薬品 GMP省令

- (定義) 第二条 8
- 「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品(人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く)をいう。

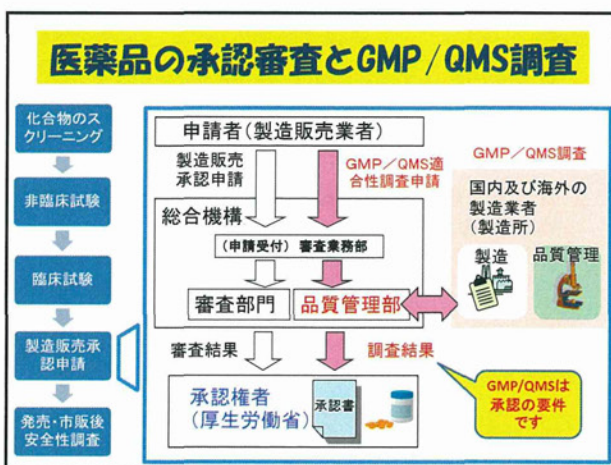
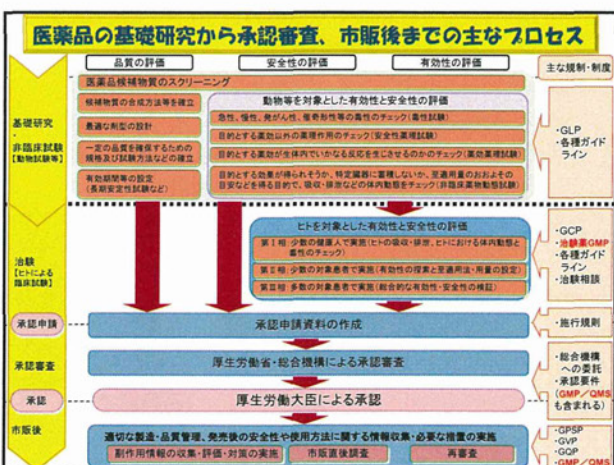
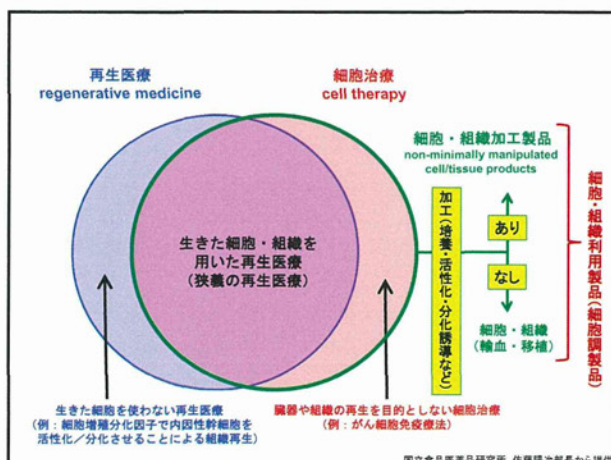
細胞・組織利用医薬品等 平成22年12月26日 薬食発第1314号 ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品との品質及び安全性確保について
別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する考え方」

- 第3 定義
- 生物由来医薬品又は生物由来医療用具のうち、ヒト又は動物の細胞・組織から構成されたものをいい、自己の細胞・組織を原材料とする医薬品及び医療用具が含まれる。ただし、血液製剤は含まれない。

細胞・組織加工医薬品等 ①平成20年2月8日 薬食発第0208003号 ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
②平成20年9月12日 薬食発第0912006号 ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について

- ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器
- 第1章 総則 第2 定義
- 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再生を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の分化、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改良、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改良等を実施することをいう。

本講演ではGMP省令の細胞組織医薬品という言葉を中心に用います。



GMPはなぜ必要か？

医薬品の安全性を含む品質保証の手段として、工場などの製造設備（ハード）およびその品質管理・製造管理（ソフト）について、事業者が遵守しなければならないことを明確にした基準のこと。

WHO（世界保健機構）では、「製品が一貫して生産され、その使用目的に適合し、製造承認によって求められるような品質規格に統制されていることを保証する品質保証の一部」と定義している。

GMPは、個々の製品の有効性・安全性を担保するために設定される品質を作りこみ、それを維持するための活動である。従って、個々の製品を製造する（1）設備・機器（Machine）（2）原料・資材（Material）（3）基準・手順（Method）（4）作業員・管理者（Man）により異なるため、品目ごと（&製造所ごと）の承認要件になっている。
承認時だけでなく、恒常的に品質を維持することが重要で、製造所自らが点検することが基本であるが、行政側も定期的なGMP調査を実施する仕組みになっている。

審査：医薬品か医療機器か

- 形状に関係なく生化学的機序による作用を示す
⇒ **医薬品**（例：一部の細胞治療等）
 - * 何らかの薬理作用により効果を発揮するもの
- 特定の形状を持ち物理的機序により作用を示す
⇒ **医療機器**（例：培養皮膚、培養軟骨等）
 - * 組織を補填するもの

製品品質を確保する為に

品質審査からの規定

製造販売承認申請書
成分・分量
製造方法・条件
工程内管理
製品規格
規格試験方法
製造所の特定 など

まずは自ら設定・申請し、
審査部門とのやり取りで修正
し最終合意（承認）

製造所に関する規定

（行政側が求めるもの）
承認事項（左記）、薬事法等
GMP/QMS省令
薬局等構造設備規則
生物由来原料基準
日本薬局方
GMP課長通知
各種通知・事務連絡
PIC/S GMPガイドラインなど
（自ら規定）
製品標準書、基準書、手順書等

品質審査の参考となる基準・ガイドライン

感染性因子混入リスク、品質恒常性の担保を確認

評価段階	評価内容	基準・ガイドライン
原材料	ドナースクリーニング 動物の飼育管理 ウイルス試験等の原材料受入れ規格 セルバンクの解析・管理試験 原材料由来のエンドキシン 等	生物由来原料基準 生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5B ICH-Q5D ヒト動物通知 ウシ通知 等
製造工程	ウイルス不活化・除去工程 工程処理条件 工程管理、無菌保証 等	ICH-Q5A ICH-Q5B ヒト動物通知 等
最終製品	ウイルス検出試験 規格及び試験方法 品質恒常性	生物学的製剤基準 ICH-Q5A ICH-Q5C ICH-Q5B 等

・生物由来原料基準（H15.5.20 厚生労働省告示第210号）
・生物学的製剤基準（H15.3.30 厚生労働省告示第155号）
・ICH-Q5A ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価（H12.2.22 医薬部令第329号）
・ICH-Q5B 組織とDNA技術を用いたタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現産物の分析（H10.1.6 医薬部令第3号）
・ICH-Q5C 生物製品（バイオテクノロジー応用製品）の生物由来成分の安全性試験（H15.1.6 医薬部令第4号）
・ICH-Q5D 生物製品（バイオテクノロジー応用製品）/生物由来成分の製造用細胞由来の由来、複製及び特性解析（H12.7.14 医薬部令第373号）
・ICH-Q5E 生物製品（バイオテクノロジー応用製品）/生物由来成分の規格及び試験方法の設定（H13.1.1 医薬部令第371号）
・ヒト動物通知 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（H12.12.28 医薬部令第314号）
・ウシ通知 ウシ等由来物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（H12.12.12 医薬部令第326号）

製造管理・品質管理、構造設備の基準（省令）

- 医薬品の基準 → GMP
Good Manufacturing Practice
- 医療機器の基準 → QMS
Quality Management System
- 薬局等構造設備規則 → 設備、機器の要件

ハードとソフトで高い品質保証を求める

GMPの基本要件・考え方は同じ

三大原則

- 人為的な誤りを最小限にする。
- 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止する。
- より高度な品質を保証するシステムを設計する。

消費者に不良医薬品等が渡ることを防止する