

- 10) B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus, M. Kostering, A. Hernandez, R. V. Sorg, G. Kogler and P. Wernet, *Circulation*, **106**, 1913 (2002)
- 11) S. Kern, H. Eichler, J. Stoeve, H. Kluter and K. Bieback, *Stem Cells*, **24**, 1294 (2006)
- 12) R. Pardal, M. F. Clarke and S. J. Morrison, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 895 (2003)
- 13) D. Rubio, J. Garcia-Castro, M. C. Martin, R. Fuente, J. C. Cigudosa, A. C. Lloyd and A. Bernad, *Cancer Res.*, **65**, 3035 (2005)
- 14) R. Fuente, A. Bernad, J. Garcia-Castro, M. C. Martin and J. C. Cigudosa, *Cancer Res.*, **70**, 6682 (2010)
- 15) G. V. Røslund, A. Svendsen, A. Torsvik, E. Sobala, E. McCormack, H. Immervoll, J. Mysliwicz, J.-C. Tonn, R. Goldbrunner, P. E. Lønning, R. Bejerkvig, and Schichor, *Cancer Res.*, **69**, 5331 (2009)
- 16) T. Ito, R. Sawada, Y. Fujiwara, Y. Seyama, and T. Tsuchiya, *Biochem Biophys Res Commun.*, **359**, 108 (2007)
- 17) K. R. Shibata, T. Aoyama, Y. Shima, K. Fukiage, S. Otsuka, M. Furu, Y. Kohno, K. Ito, S. Fujibayashi, M. Neo, T. Nakayama, T. Nakamura, and J. Toguchida, *Stem Cells*, **25**, 2371 (2007)
- 18) R. Sawada, A. Matsuoka, Y. Matsuda and T. Tsuchiya, *YAKUGAKU ZASSHI*, **128**, 1851 (2008)
- 19) F. Mannello and G. A. Tonti, *Stem Cells*, **25**, 1603 (2007)
- 20) C.-H. Liu, M.-L. Wu, S.-M. Hwang, *Biochem. Eng. J.*, **33**, 1 (2007)
- 21) I. Ishikawa, R. Sawada, Y. Kato, K. Tsuji, J. Shao, T. Yamada, R. Kato and T. Tsuchiya, *YAKUGAKU ZASSHI*, **129**, 381 (2009)
- 22) R. Sawada, T. Yamada, T. Tsuchiya and A. Matsuoka, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 1387 (2010)
- 23) Y. Jin, T. Kato, M. Furu, A. Nasu, Y. Kajita, H. Mitsui, M. Ueda, T. Aoyama, T. Nakayama, T. Nakamura and J. Toguchida, *Biochem Biophys Res Commun.*, **391**, 1471 (2010)
- 24) Y. Yoshida, K. Takahashi, K. Okita, T. Ichisaka and S. Yamanaka, *Cell Stem Cell*, **5**, 237 (2009)
- 25) K. Machida, H. Suemizu, K. Kawai, T. Ishikawa, R. Sawada, Y. Ohnishi and T. Tsuchiya, *J. Toxicol. Sci.*, **34**, 123 (2009)

5 次世代医療機器評価指標作成事業—再生医療分野—

松岡厚子*¹，澤田留美*²，加藤玲子*³

5.1 はじめに

疾病の治療法は、各種技術革新に伴う新規医薬品および新医療機器の開発によって、飛躍的な進歩を遂げている。加えて、ここ10年間では、生きている細胞を使って、ヒトの失われた構造または機能の代替を行う治療法が現実のものとなってきた。いわゆる再生医療である。

再生医療で使用される製品（細胞・組織加工製品）という観点から見ると、生きている細胞からのみ構成される製品だけではなく、各種医用材料と組み合わせて構成される製品も考えられる。従来の、医薬品あるいは医療機器とは多くの点で異なる製品である。

当該製品が薬事法の規制に該当する製品か否かについては、使用細胞の由来、製品の適用範囲などによって議論のあるところであるが、本節では、生きているヒト細胞を含む細胞・組織加工製品を薬事法のもとで規制する（患者への使用にあたって、承認審査を要する）必要がある場合について、行政の一施策を紹介する。当該施策は、経済産業省と厚生労働省の合同事業の一部であり、最初に合同事業の概要を、その後、厚生労働省側の分担（次世代医療機器評価指標作成事業）のうち再生医療分野について紹介する。

5.2 合同検討会（医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）および次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省））の概要

医療機器の開発の特徴は、その基盤技術の多様性、開発・改良のスピードの速さなどがあげられるが、この特徴に応じた薬事法における承認審査制度を確立することが、有用性の高い医療機器をいち早く患者に届けるために必要である。このため、数年後に実用化が期待される新しい医療機器（次世代医療機器）を対象として、開発の迅速化および薬事審査の円滑化を目指して、平成17年度より経済産業省と厚生労働省が合同で検討会を開始した。両省が合同で検討することにより、医療機器の開発段階から承認審査までを見通した、医療現場への迅速な導入を目指したものである。

具体的には、独産業技術総合研究所が事務局を務める開発作業部会（開発WG）と、国立医薬品食品衛生研究所が事務局を務める審査作業部会（審査WG）が、それぞれ専門家を集めたWGを運営し、前者は「医療機器開発ガイドライン」を、後者は「次世代医療機器評価指標」を作成する。合同検討会では、実現可能性や臨床現場におけるニーズなどに着目して対象となる医療機器を選定し、対象機器について両WGが作成したガイドラインなどを承認する。承認された医療機器開発ガイドライン（以下、開発ガイドライン）は経済産業省のHPにて公開され、承認さ

* 1 Atsuko Matsuoka 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長

* 2 Rumi Sawada 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 第三室 室長

* 3 Reiko Kato 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官

第1章 再生医療製品の許認可について

れた次世代医療機器評価指標（以下、評価指標）は厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知として発出されている。

5.2.1 開発 WG

経済産業省の委託を受けて、産業界技術総合研究所が、事務局を担当している。開発 WG の委員構成は、医学系学会、工学系学会および関連企業からの専門家である。今後実用化が期待される先進的な医療機器について、医療機器開発や薬事審査の円滑化・迅速化に資する医療機器開発ガイドラインを厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て策定している。

これまでに、12件の開発ガイドラインが作成されており¹⁾、再生医療に関連するものは3件ある。

作成した開発ガイドラインの国際標準化も、製品の国際市場での実用化に向けた開発 WG の活動の1つである。

5.2.2 審査 WG

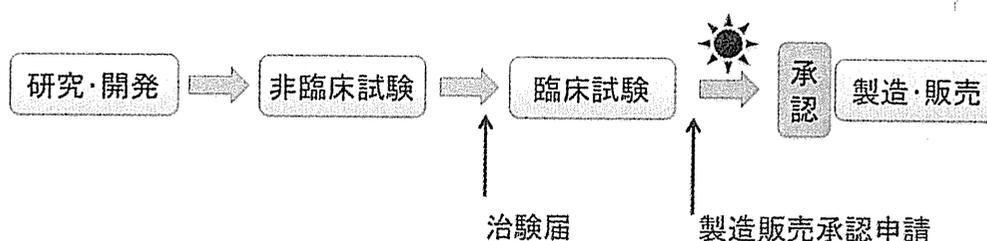
厚生労働省の担当部局である医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室からの委託（次世代医療機器評価指標作成事業）を受けて、国立医薬品食品衛生研究所医療機器部が事務局を担当している。

審査 WG の委員構成は主に大学の臨床医からなり、平成17年度から平成22年度までに、のべ21の WG を立ちあげ、そこにはのべ147名の委員に参画いただいた。承認前例のない次世代医療機器では審査側の審査経験も乏しく、画期的な新医療機器の発展を妨げずに審査の迅速化に資する評価指標を作成するために、柔軟に議論をかわしている。審査の迅速化という観点から、どの事項が審査のクリティカルパスになるか、非臨床から臨床への移行に際してどのようなエンドポイントを確認しておく必要があるか、に着目して評価指標を作成している。医療機器全体を対象としており、その中の1分野として細胞・組織加工製品を扱っている。これまでに、14件の評価指標を発出してきており、再生医療関連では5件の評価指標がある。

ところで、医療機器は、不具合が生じた場合の人体へのリスクの程度に応じて、I（リスクが極めて低い）からIV（生命の危険に直結するおそれがある）までの4段階に分類されている。製造販売規制も、クラスに応じて届け出（クラスI）、認証（クラスII）、承認（クラスIIIおよびIV）と、異なる。認証、承認過程では、審査の透明性、公平性を保つためにそれぞれ、認証基準、承認基準が作成され、それに従って審査を行う。しかし、承認前例のない次世代医療機器（審査時には新医療機器となる）では、該当する基準などはなく、審査が遅滞する原因の1つともなり得る。そこで、次世代医療機器の審査の道しるべとして、評価指標は作成されている。図1の上部に、医療機器の開発から製造・販売までに関連する薬事の流れを簡単に示している。評価指標は、次世代医療機器の承認審査で活用されることが期待されるものである。

通知「次世代医療機器評価指標の公表について」には、以下の記載がある。

「評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、



医療機器の審査

医療機器		審査基準など
一般医療機器	クラスI	なし（承認・認証不要）
管理医療機器	クラスII	認証基準（JIS規格）
高度管理医療機器	クラスIII, IV	承認基準（JIS規格）
新医療機器（次世代）		評価指標

図1 評価指標はどこで使われるか？

技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。」

加えて、評価指標は、医療機器の開発者にとっても審査での評価項目がわかれば、その項目に注意して機器の設計、開発を行えばよく、開発の迅速化にも寄与すると考えられる。

医療機器は多種多様であり、評価指標に記載される「評価にあたって留意すべき事項」も機器によって大きく変わる。評価指標を踏まえて、審査側がどのように審査したかは、PMDAのHPに掲載されている審査報告書²⁾が参考になる。国産の植込み型補助人工心臓2件が同時に、平成22年12月8日に製造販売承認を取得したが、この承認を後押しした要因の1つが、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標」³⁾で、審査の迅速化に寄与したものと考えられる。現在承認審査中の自家培養軟骨では、「関節軟骨再生に関する評価指標」⁴⁾が参考となると思われる。

5.2.3 これまでに公開された医療機器開発ガイドラインおよび発出された次世代医療機器評価指標（平成23年12月現在）

(1) 医療機器開発ガイドライン¹⁾

① 再生医療分野

ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン

除染パスボックス設計ガイドライン

② 整形外科分野

ハイブリッド型人工骨・骨補填剤

次世代（高機能）人工股関節

第1章 再生医療製品の許認可について

カスタムメイド骨接合材料

- ③ 神経外科分野
植込み型神経刺激装置
- ④ 胸部外科分野
高機能人工心臓システム
- ⑤ ナビゲーション医療
ナビゲーション医療分野共通
骨折整復支援システム
脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム
ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保

⑥ 体外診断装置

DNA チップ

(2) 次世代医療機器評価指標

- ① 再生医療分野
重症心不全細胞治療用細胞シート⁵⁾
角膜上皮細胞シート⁵⁾
角膜内皮細胞シート⁶⁾
関節軟骨再生⁴⁾
歯周組織治療用細胞シート⁷⁾
- ② 整形外科分野
整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント⁴⁾
整形外科用カスタムメイド人工股関節⁷⁾
- ③ 神経外科分野
神経機能修復装置⁴⁾
- ④ 胸部外科分野
次世代型高機能人工心臓の臨床評価³⁾
- ⑤ ナビゲーション医療
骨折整復支援装置⁵⁾
関節手術支援装置⁵⁾
軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置⁶⁾
コンピュータ診断支援装置⁷⁾
- ⑥ 体外診断装置
DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬³⁾

5.3 再生医療分野の評価指標

これまでに再生医療分野では、5件の評価指標を発出してきている。5件の対象製品の共通点は生きているヒト細胞をその構成に含み、全体としてある形状を呈しているということである。したがって、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」⁸⁾（以下「ヒト自己指針」という。）および「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」⁹⁾（以下「ヒト同種指針」という。）が評価指標運用の基本となっている。5件の評価指標すべてにおいて、「1. はじめに」には、「ヒト自己指針」および「ヒト同種指針」に記載の技術要件に加えて、当該製品特有の留意すべき事項を示している、という共通の記載がある。また、「3. 本評価指標の位置付け」も、「細胞・組織加工医療機器の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。」という記載は共通である。

使用細胞については、現時点ではまだ、ES細胞、iPS細胞は対象とはしていない。

評価指標では、「評価にあたって留意すべき事項」が記載されているが、大きく3つの項目にわかれる。品質管理、非臨床試験、および臨床試験（治験）である。品質管理では、*in vitro*で実施可能な評価項目があげられ、非臨床試験では疾患モデル動物を用いる製品の有効性、安全性の確認が記載されている。これらは、5件の評価指標いずれも同程度の記載がある。しかし、臨床試験では、具体的な観察・測定項目、観察期間、臨床評価まであげたものから、具体的な記載にまで言及できなかったものまで、5件の評価指標の間でも差がある。

以下に、3件の評価指標について当該WGの活動も含め、対象製品の特色に焦点をあてて、概要を紹介する。

5.3.1 重症心不全細胞治療用細胞シート⁵⁾

平成17年度から19年度にかけて審査WGを運営し、自己骨格筋芽細胞シートに関する調査、有害事象としての不整脈について、また有害事象が起きた場合の対応についての討議から始めた。細胞としては、自己および同種を、また、骨格筋芽細胞だけでなく、間葉系幹細胞も対象とした。適応疾患は単に重症心不全とするのではなく、例えば、NYHA分類でⅢ度以上、左室駆出率35%未満、心臓移植以外に治療手段がないなど、具体的な基準を設定することを、評価指標は勧めている。

評価指標に集約した文章を作成するまでに至った過程、すなわち、それまでの各種調査報告などはWGの報告書¹⁰⁾に記載されており、そこに、評価指標にあげた、1行の項目に関連することが詳細に解説されている。例えば、平成18年度の報告書には、以下の3件の調査報告が掲載されている。

- ① 細胞シート製造過程について
- ② 細胞シートにかかる動物実験に関する指針
- ③ 臨床段階（移植後、有効性など）について

第1章 再生医療製品の許認可について

評価指標にある「催不整脈性の評価」, 「心機能, 血流評価」, 臨床試験における「被験者心筋と細胞シートの細胞間の適切な電氣的結合の欠如等による不整脈の誘発」などの, 心筋に特化した留意点は, これら調査報告書に解説されている。

細胞シートの作製を, 温度応答性培養皿を用いることを前提として討議を開始したため, 温度応答性培養皿そのものについての留意事項を, WGの平成19年度報告書に記載した。

5.3.2 関節軟骨再生⁴⁾

平成21年度に審査WGを運営した。関節軟骨の変性を主体とする病変である変形性関節症の潜在患者数は全世界で数千万人とも推定され, 本症による中高年者の日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下は大きな社会問題となりつつあり, 軟骨の有効な治療法の開発が急務であるという背景のもとに活動した。

本評価指標では, 損傷関節軟骨などの治療を目的として適用される製品を対象とし, 使用細胞は自己および同種とも, ヒト軟骨細胞および間葉系幹細胞を対象とした。

軟骨再生に関する当時の世界の動向をふまえつつ, FDAの文書「Guidance for Industry Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage」やEMAの文書「Assessment Report for ChondroCelect and Annex I」などを参考にした。実施した調査については, 以下の表題で報告書¹⁰⁾に記載した。

- ① 関節軟骨再生評価指標調査報告
- ② 関節軟骨再生製品についての生体適合性を含めた生物学的安全性評価の考え方
- ③ Mechanical testing (侵襲的方法も含む評価法全般) について
- ④ 実験動物・疾患モデルの選択について
- ⑤ 臨床研究に関する報告

評価指標には, 損傷関節軟骨などの治療目的であることから, 製品に必要とされる特有の項目として「力学的適合試験」があげられている。最終製品の態様によっては, 力学特性を, 耐荷重性, 摺動特性, 粘弾性などについて評価する必要がある場合があることが記載されている。さらに「細胞の造腫瘍性・過形成」の項において, 免疫不全動物における腫瘍形成能試験において, 移植した細胞が体内で軟骨を形成した場合も一見, 腫瘍のように見えることがあるので, 形態的特徴だけでなく組織病理学的特徴による評価も検討すること, という記載がある。

5.3.3 歯周組織治療用細胞シート⁷⁾

平成22年度に審査WGを運営した。本評価指標では, 歯周組織破壊を伴う歯周疾患(歯周炎)などの治療を目的として適用されるヒト骨膜細胞加工医療機器, ヒト歯根膜細胞加工医療機器, ヒト骨髄由来間葉系幹細胞加工医療機器およびヒト脂肪由来間葉系幹細胞加工医療機器のうち細胞シート状の製品(支持体が含有された製品を含む)を対象とした。使用細胞としては, 自己および同種を対象とした。

委員会には, 骨膜シート, 歯根膜シートおよび細胞やサイトカインを利用した歯周病治療の開発に携わっておられる臨床の先生方にご参加いただき, 複数の視点から討議いただいた。その結

果、評価指標の「用語の定義」には、10件の用語（歯周組織、硬組織、歯周基本治療、細胞シート、支持体、組織付着療法、臨床的アタッチメントゲイン、歯槽骨、プロービングデプスおよび歯肉退縮）が掲載されているが、歯周病学会用語集から抜萃したものを、委員に一般向けに加筆修正していただいたものである。「非臨床試験」の項では、歯周組織治療用細胞シートの有効性評価のための欠損モデルとして大型動物が用いられることが記載されている。その有効性評価は、X線の並びに組織学的に歯槽骨、歯根膜、セメント質の形態計測などによることが記載されている。また、臨床試験の評価項目については、複数の具体的な項目が委員より提案され、討議された。委員全員の合意を得られた評価項目は評価指標の本文に、また、それ以外の項目については、評価指標 6. 参考情報 の項に Appendix として掲載され、「臨床試験（治験）」の項は充実した記載となっている。

一方、報告書には、以下の6件の調査報告を掲載した。

- ① 歯科再生治療の現状：組織修復と臓器置換型再生治療
- ② 骨の再生について
- ③ 歯周組織再生治療における細胞移植について
- ④ 自己骨髄幹細胞移植による歯周組織再生治療と課題について
- ⑤ リコンビナントサイトカインを用いた歯周組織再生誘導
- ⑥ 細胞シートの内外の動向について

上記3件も含めて、細胞・組織加工製品の臨床研究の実施にあたっては、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」¹¹⁾の対象となる可能性が高く、研究体制、細胞調製、移植、および倫理などについてこの指針を遵守する必要がある。ただし、この指針は、薬事法における治験は対象外としている。

5.4 細胞・組織加工製品の实用化のための今後の課題

細胞・組織加工製品の薬事規制のうち、(独)医薬品医療機器総合機構（PMDA）の「確認申請」制度は平成23年6月に廃止され、平成23年7月より開設された「薬事戦略相談」¹²⁾に包含される形になった。薬事戦略相談は、大きく医薬品、医療機器、細胞・組織加工製品の3つに分けられている。

表1は、これまで確認申請を終了した製品の一覧である。全9件のうち5件は医薬品に、4件は医療機器に分類された。製品がどちらに該当するかは厚労省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談することを、評価指標は勧めている。製品中の細胞が産生するサイトカインなどによる効能効果を謳う場合には医薬品へ、物理的に治療部位に留置されることが使用目的の場合は医療機器に振り分けられるようである。いずれに振り分けられても、細胞・組織加工製品はPMDA生物系審査第二部を中心に審査が行われる。

参考までに、医薬品の審査手数料は、最も高額な例（新医薬品）で30,347,700円、医療機器の審査手数料は最も高額な例（新医療機器、クラスIV）で9,370,000円である¹³⁾。

第1章 再生医療製品の許認可について

表1のうち、現在までに、製造・販売承認取得に至った製品は、J-TEC社の自家培養表皮だけである。同社の自家培養軟骨は、現在承認審査中である。自己活性化樹状細胞2件は、事業中止が伝えられている。

一方、海外に目を転じてみると、平成22年10月から、世界で初めて、ES細胞による脊髄損傷の臨床試験を始めた米国バイオ企業ジェロン社がある。しかし、同社は平成23年11月15日に、その中止を発表した。新聞からの情報をまとめると、副作用（有害事象）が認められたわけではないが、治療効果（有効性）も認められなかったとのことである。

生きている細胞をその構成に含む細胞・組織加工製品は、厳密に言えばその性状は刻々と変化している。従来の医薬品、医療機器とは、明らかに異なる。その実用化には、従来の医薬品、医療機器よりもさらに高いハードルがあるようにも思える。

細胞・組織加工製品の開発を妨げず、かつ有効性、安全性を確保するための規制のあり方は？自己および同種製品の安全性評価は、全く同じ基準で行う必要があるのか。いいかえれば、自己製品について、同種製品に対するのと同程度の厳密さが要求されるべきか？など。これらを解決するには、日本再生医療学会をはじめとする関連学会、産業界および行政が連携してその道筋を

表1 細胞・組織加工医薬品等の確認申請終了製品

平成23年2月現在

製品	適用	申請者	分類	申請日	確認終了日
自己活性化樹状細胞	前立腺癌	キリン	医薬品	H12.10.24	H13.10.30
自己活性化樹状細胞	多発性骨髄腫	キリン	医薬品	H12.10.24	H13.10.30
自家培養表皮	重篤な広範囲熱傷	J-TEC	医療機器	H12.12.18	H14.3.26
自家培養軟骨	関節軟骨損傷	J-TEC	医療機器	H13.9.7	H16.2.19
自家培養皮膚	皮膚欠損創を有する重症熱傷	BCS (→セルバンク)	医療機器	H15.3.15	H20.1.22
自家骨格筋芽細胞	左室梗塞巣を有する虚血性心疾患	テルモ	医薬品	H16.6.25	H18.4.28
同種間葉系幹細胞	移植片対宿主病(GVHD)*	JCR	医薬品	H16.6.25	H19.6.21
他家培養角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症	アルブラスト	医療機器	H20.3.28	H21.6.25
自家骨格筋芽細胞シート	重症心不全	テルモ	医薬品	H22.1.29	H23.1.31

* 骨髄移植に代表される造血幹細胞移植時の合併症

整備する必要があり、今後の各方面の協力が期待される。

評価指標は、PMDA での承認審査時の道しるべとして作成しているが、開発担当者も審査での評価項目がわかれば、その項目に注意して機器の開発、設計を行えばよく、開発の迅速化につながる。また、PMDA での各種相談時、あるいは臨床医がヒト幹細胞を用いる臨床研究を開始する時にも利用されていると聞いている。将来的には、これから申請されてくる製品の審査過程からのフィードバックなどを得て、各評価指標をより充実させることも検討したい。

文 献

- 1) http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/index.html
- 2) <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/ApprovalSrch>
- 3) 平成20年4月4日付け薬食機発第0404002号
- 4) 平成22年12月15日付け薬食機発1215第1号
- 5) 平成22年1月18日付け薬食機発0118第1号
- 6) 平成22年5月28日付け薬食機発0528第1号
- 7) 平成23年12月7日付け薬食機発1207第1号
- 8) 平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 9) 平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知
ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 10) 次世代医療機器評価指標作成事業；<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>
- 11) 平成22年厚生労働省告示第380号 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- 12) 薬事戦略相談；<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>
- 13) 審査等手数料；<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/fee.html#1>

3 再生医療・細胞治療の規制と開発支援に関する国際比較

草川森士*¹, 佐藤陽治*²

3.1 はじめに

再生医療・細胞治療への応用を目的として、細胞・組織に加工（培養、薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子改変など）を施した医薬品ないし医療機器、いわゆる「細胞・組織加工製品」は、細胞という動的で複雑な成分を含むと同時に、製品の態様や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また、その臨床応用に関して限られた経験と知識しか存在しないため、科学的根拠に基づいた品質や安全性などの確保のあり方や開発の合理的な進め方が課題となっている。比較的進んでいると言われる欧米においても規制当局は、細胞・組織加工製品の実用化を促進するための試行を繰り返しながら規制の枠組みの整備を進めている。

3.2 リスクベースアプローチ

米国および EU における細胞・組織加工製品の規制の原則は「リスクベースアプローチ」(risk-based approach) と呼ばれている^{1,2)}。リスクベースアプローチとは、審査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の分析をベースにし、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方法である。細胞・組織加工製品は品目ごとの多様性が高く、原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法などに製品ごとに大きな差がある。それゆえにリスクの所在やその重大性、品質評価・品質管理のポイントも製品ごとに固有なものとなる。したがって、製品ごとにリスクファクターとその重みづけを科学的に評価して、リスクのプロファイルを得ることが必要と考えられている。

日本では、細胞・組織加工製品を医薬品・医療機器として開発することを目的として薬事法に則って実施される「治験」と、細胞・組織加工製品を用いた治療法の開発を目的として医療法・医師法のもとで行われる「臨床研究」という異なる規制の枠組みが存在する。一方、欧米ではリスクベースアプローチの原則に基づき、商業目的かどうかに関わらず、原則的には同一の規制がかかる。すなわち、大学病院などによる非商業目的の「臨床研究」においても、国への臨床試験申請並びに ICH の GCP への準拠が要求される点で、日本よりも厳しい制度となっている。ただ、日本と比較した場合には、より多くの研究費・開発資金が確保できること、臨床試験のコストが低いこと、臨床試験の公的ネットワークによる臨床試験支援体制およびコンサルタント・

* 1 Shinji Kusakawa (財)先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究開発部門
研究員；

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 協力研究員

* 2 Yoji Sato 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長；

(財)先端医療振興財団 客員研究員；

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 医薬品質保証学分野 客員准教授

第1章 再生医療製品の許認可について

CROなどの支援企業が充実していることその他、規制当局が開発早期から開発者と情報を共有し、製品の目的に沿った柔軟な対応が可能となっていることなど、様々な利点がある。

3.3 米国の規制

米国ではヒト細胞・組織を利用した製品は、加工の有無に関わらず、遺伝子治療薬と併せてHCT/P (human cell, tissue, and cellular/tissue-based products) と総称される。HCT/Pの中で、細胞・組織に一定以上の加工を施したヒト細胞治療薬(生物製剤または医療機器)や遺伝子治療薬などは、公衆衛生サービス法351条に基づく規制を受けるため351HCT/Pと呼ばれる(表1)。州を越えて351HCT/Pを流通させるには、安全性と有効性を示す臨床試験成績をFDAに提出し、販売承認を受けなければならない。351HCT/Pは、主たる作用様式に従って、生物製剤か医療機器かに分類される³⁾。主たる作用様式が細胞・組織の生化学的・免疫学的または代謝的機能に基づく場合には生物製剤、細胞・組織の物理的または構造的機能の場合には医療機器としての規制を受ける。製品の分類が不明確な場合には開発者はコンビネーションプロダクト課(Office of Combination Products)に判断を仰ぐ。本稿執筆の時点(2012年1月)で4品目が生物製剤、5品目が医療機器としてFDAの販売承認を受けている。

3.4 米国での351HCT/Pの開発支援

米国では製品化を目的とするかどうかに関わらず、販売承認を受けていない351HCT/Pの臨床試験を行う場合には、FDAに申請して試験開始の承認を得る必要がある。対象となる351

表1 欧米における細胞・組織加工製品

米国	EU
351HCT/P (Human Cells, Tissues and Cell/Tissue-Based Products Regulated under Sections 351 & 361 of PHS Act and/or FD&C Act)	ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products)
<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ヒト細胞・組織を加工した生物製剤</u> 作用様式：細胞・組織の生化学的・免疫学的・代謝的機能 (例：リンパ球免疫療法, カプセル化膵島細胞) ・ <u>ヒト細胞・組織を加工した医療機器</u> 作用様式：細胞・組織の物理的・構造的機能 (例：培養皮膚) ・ <u>遺伝子治療薬</u> ・ <u>その他</u> (親族ではないヒト由来の造血幹細胞など) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>体細胞治療薬</u> 目的：細胞・組織の薬理的, 免疫学的または代謝的活性を通じた疾病の治療, 予防または診断 ・ <u>組織工学製品</u> 目的：ヒト組織の再生, 修復または置換 ・ <u>遺伝子治療薬</u> <p>注：上記3品目はすべて「医薬品」としての扱い</p>

HCT/P が生物製剤の場合にはこれを IND (Investigational New Drug Application), 医療機器の場合には IDE (Investigational Device Exemption Application) という。いずれも原則として初回審査期間は30日であり, GCP の遵守が原則である。

生物製剤の場合, 企業による製品開発のための臨床試験の申請を Commercial IND, 医師や大学の研究者が研究目的で行う臨床試験の申請を Non-commercial IND と呼ぶ。医療機器は, 患者や使用者に影響を及ぼすリスクの程度によってクラス I, II, IIIに分かれており, 351HCT/P の場合, そのほとんどが最も規制が厳しいクラスIIIに属すると考えられ, IDE の申請の必要がある。生物製剤と同様, 企業が主体の場合は Commercial IDE, 研究者主導の場合は Investigator IDE と呼ばれる。近年の351HCT/P の臨床試験申請の過半数は大学などによる非商業目的のものであるが, FDA は臨床試験の申請前に非公式な相談を無料で行う他, 各種の開発段階において相談制度を設けて351HCT/P の開発を支援している。

生物製剤の場合, 開発者と FDA との相談は大きくタイプ A, B, C の3種に分けられる。タイプ A は見解の相違や試験中断などに関する緊急時の相談, タイプ B は製品の開発段階に応じて設定される相談, タイプ C はそれ以外の相談である。

タイプ B には Pre-IND, 第1相終了時, 第2相終了時, 販売申請前の4種類がある。Pre-IND 相談は非公式なもので, IND の内容を簡略化した資料を FDA に提出, IND 本申請におけるポイント, 質問事項, 問題点を相談できる制度である。第1相終了時相談以降の相談は, データを検討して次の開発ステップの計画についての相談・合意のために実施される公式なものである。また, がん原性試験, 最終製品の安定性試験, ないし主要な第3相試験のプロトコールについて, 試験開始前に相談できる制度として特別プロトコール評価 (special protocol assessment: SPA) がある。SPA では, 申請者と当局との間で合意に至った事項などが明記された文書が作成される。SPA で合意されたプロトコールは販売承認審査で効力がある。なお, Pre-IND のさらに前段階として, 製品の品質や非臨床試験に関する一般的な話題についての非公式な相談も受け付けている。これを Pre-Pre IND という。

医療機器の場合, 開発者と FDA とが臨床試験に関して行う相談には Pre-IDE 非公式相談, 決定相談, 合意相談の3種類がある。Pre-IDE 非公式相談の目的は, 製品を上市するためのプランを共同で編み出すことであり, 申請書に盛り込む非臨床データ, 臨床試験プロトコール, 評価指標・エンドポイント, 手続き, 審査スケジュールなどが議題となる。決定相談は, 製品の有効性を示すためにはどういった科学的根拠が必要かを当局が決定し, 申請者に示すために実施される。合意相談は, 臨床プロトコールなど, 開発の主要な点について申請者と当局とが合意するために実施される。なお, 生物製剤と同様に Pre-IDE の前に, 承認に必要な科学的データとして何が必要かなど, より一般的な話題を議論する非公式相談も FDA は受け付けている。これは通称, Pre-Pre IDE と呼ばれている。

3.5 EUの規制

欧州連合（EU）では細胞・組織加工製品は、製品中に含まれる細胞の作用様式に基づき、体細胞治療薬（薬理的・免疫学的または代謝的機能）または組織工学製品（ヒト組織の再生・修復または置換）に分類される（表1）。従来、体細胞治療薬は遺伝子治療薬とともにATMP（advanced therapy medicinal products）という医薬品の一類型に分類されていたが、2008年12月の制度改正により、組織工学製品もATMPとして医薬品の規制を受けることになった⁴。これと同時に、ATMPの販売承認については、加盟国における審査を経ずに欧州医薬品庁（EMA）による中央審査によって行われるようになってきている。ATMPをEU域内で流通させるには、EMAによる販売承認が必要であり、そのためには製品の品質・安全性・有効性を明示することと同時に、市販後の監視・調査が要求される。また、細胞・組織加工製品は患者の身体の一部になるという特性を有することから、有効性・副作用に関するフォローアップおよびリスクマネジメントが重要視されている。

なお、2008年12月30日より前にEU内で流通が承認されたATMPに関しては経過措置が取られる。組織工学製品ではないATMPの場合には3年の移行期間（2011年12月末まで）、組織工学製品である場合には、4年の移行期間（2012年12月末まで）が与えられており、それまでにATMPとしての再承認を受ける必要がある。期間内に再承認を受けない場合には、EU市場での承認は取り消される。本稿執筆の時点（2012年1月）で、EMAに販売承認申請のあったATMPは計7品目で、培養軟骨製品1品目が販売承認を受けている。その他の内訳は審査中1件、申請却下2件、差戻し1件、申請者による取下げは2件となっている。

3.6 EUにおけるATMPの開発支援

EMAは、EUの医薬品産業の強化に必要な新技術の開発支援に積極的な姿勢を示しており、医薬品の製品開発に関する科学的助言やプロトコル支援を開発者に提供している。ATMPの開発者は中小のベンチャー企業など（small and medium-sized enterprise：SME）が多いことから、SMEがATMPについての科学的助言を必要とする場合、通常の手数料の90%割引で相談に応じている。相談者がSMEで、対象となるATMPが公衆衛生上の特別な利益となることが証明できる場合には、さらなる割引が考慮される。なお、それ以外の開発者でも対象品目がATMPならば、通常の65%割引で相談に応じている。また、オーファン医薬品の場合のプロトコル支援は無料である。ATMPに関する場合には、上記相談以外に、より非公式な制度として技術革新タスクフォース（Innovation Task Force：ITF）との相談も利用可能である。ITFはEMA内の多部署からなるグループで、先端的治療・技術について規制面での問題点を討議することを目的としている。この制度は、ITFから助言を受けるというよりも意見交換の意味合いが強い。ITFとの相談は無料であるが、論議内容の法的拘束力はない。さらに、これらの制度とは別にEMAは、開発者の品目がATMPに該当するか否かの助言を無料で行うとともに、大企業への技術移転促進を意図して、SMEの非臨床試験・品質試験のデータの科学性に関する審

査とその暫定認証（公式には治験届や承認申請での効力はない）を、臨床試験開始・承認申請の有無に関わらず随時、無料で行っている。また EMA は、2009年6月に培養軟骨製品の販売承認が下りると、即座にその審査経験をもとに培養軟骨製品の承認審査における留意点をまとめた文書を公表したり⁵⁾、研究開発が進む iPS 細胞などの多能性幹細胞を加工した ATMP に関する特別な留意点をまとめた文書を公表したりする⁶⁾など、製品開発の道筋を示す活動も精力的に行っている。また、リスクベースアプローチに関して、より具体的な解説を準備中である⁷⁾。

加盟各国の規制当局もそれぞれ独自に、商業目的・非商業目的に関わらず、臨床試験開始前の開発早期から相談を安価ないし無料で受け付けるなど、ATMP の開発支援に積極的である。例えばイギリスでは、国内で ATMP の開発を目指す場合には、医薬品庁（MHRA）と面談して科学的助言を得ることができる。相談内容としては例えば、品質、非臨床試験、臨床試験、市販後調査、規制面などが挙げられる。なお、MHRA からの科学的助言は、将来の製品の諸申請とは法的には繋がりを持たないが、face-to-face の相談であることと EMA よりも安価であるという利点がある。ドイツでは、ATMP を管轄するポールエールリッヒ研究所（PEI）に、ATMP の開発推進を目的としたイノベーション・オフィスが設置されている。イノベーション・オフィスは、大学や臨床研究グループ、中小企業および独立事業部門などの民間セクターを対象に、医療製品開発の非常に初期の研究段階（製品分類、リスク分析の方法論、臨床試験前の相談）から、国内製造承認、臨床試験申請や EMA への販売承認申請まで、ATMP の開発を包括的に支援している。フランスで ATMP を管轄する保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）も、ATMP の開発を支援する目的で開発者との相談制度を設け、科学的見地からの助言を提供している。相談は、製品開発のどの段階でも構わない。相談相手として、AFSSAPS 内の審査員だけでなく関連分野の外部専門家が選ばれることもあり、製品の品質、安全性、製造、臨床試験などについて無料で討議される。

3.7 未承認の細胞・組織加工製品へのアクセスルート

欧米のように使用目的に関わらず臨床試験は GCP 準拠となることは、公衆衛生の観点からは合理的といえる。ただし、それには資金・労力面で膨大なコストがかかる。先端医療のための細胞・組織加工製品を開発する主体となっている大学、研究機関、中小ベンチャー企業にとって、GCP 準拠という条件は非常に厳しい⁸⁾。一方、細胞・組織加工製品の対象となる疾患・障害は、重篤・致命的・希少または代替治療法のない場合が多く、そうした疾患・障害を持つ患者の目線からすれば、新しい医療にいち早くアクセスできるルートの確保は、生命や QOL に直結する大きな問題である。そこで欧米の規制には、通常の臨床試験または販売承認なしに細胞・組織加工製品を臨床利用できる以下のような例外規定が設けられている。

3.7.1 米国

生物製剤の場合、IND 申請を行う時間がない緊急性を要する使用における Emergency Use IND や、未承認生物製剤を臨床試験プロトコル外で例外的に使用する際の Treatment IND、

第1章 再生医療製品の許認可について

特定の個人患者への人道的使用のための Individual Patient IND などの指定が受けられる。

治療法のない重篤ないし致命的な状態にある患者の治療のため、販売未承認の医療機器の使用が必要となる場合においても、こうした状況にある患者・医師は、FDA が規定する Emergency Use, Treatment Use, Continued Access などの道筋を通じ、臨床試験中の医療機器にアクセスすることができる。Emergency Use は臨床試験に参加していない医師が試験中の医療機器を緊急に使う必要が生じた場合、Treatment Use は有望な臨床試験データが出た際に重篤ないし生命の危機にある患者を追加する場合、Continued Access は臨床試験の終了後かつ販売承認前に当該機器が公衆衛生上必要となる場合の道筋である。

また、患者数が少ない（年4,000人以下）場合で、他に有効な製品がない病態の治療・診断に用いるための医療機器は、人道用機器（Humanitarian Use Device：HUD）と呼ばれ、この場合は臨床試験以外のアクセスを許容するのではなく、想定されるベネフィットが病態のリスクを上回ることで製品自体の安全性が示されれば、有効性データがなくとも販売承認を与えるという措置が取られている。これを人道機器免除（Humanitarian Device Exemption：HDE）という。

3.7.2 EU

EMA はあくまで販売承認審査を行う機関であり、EU では臨床試験の開始・実施に関する手続きは加盟国の管轄となっている。EU 各国における ATMP の臨床試験は、商業目的か非営利目的かに関わらず、臨床試験申請の審査は EMA のガイドラインに従って行われる。臨床試験における GTP や GMP については、EMA 販売承認後の GTP ないし GMP と比較した場合、状況によってはデータの例数が少なくとも許容されるなどの量的緩和はあり得るが、質的緩和は原則的にはないとされている。

臨床試験以外に、患者が EU 未承認の ATMP にアクセスできる道筋としては大きく分けて、Reg (EC) No 1394/2007 Article 28に基づく「病院免除」(Hospital Exemption)、Reg (EC) No 726/2004 Article 83(1) に基づく「人道的使用」(Compassionate Use)、Dir 2001/83/EC Article 5(1) に基づく「特別免除」(Special Exemption) の3種類がある。「病院免除」は、販売未承認の ATMP について、①特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、②明確な品質基準に基づき、③非反復的に製造され、④医療従事者の職務責任の下、⑤同一加盟国内で、⑥単一病院において使用される、という条件を満たす場合には EMA の中央審査の対象とならないという規定である。ただし、この枠組みにおいても、使用国における製造・品質に関する承認、ファーマコビジランス、トレーサビリティの確保が要求される点で注意を要する。「人道的使用」は、慢性的もしくは重度の衰弱をもたらす疾患や生命に関わると考えられる疾患を持ち、かつ既存の製品では十分な治療ができない患者群に対して未承認医療製品を使用することとされる。このルートの適用を受けることが可能な製品は、EMA への販売承認申請予定の品目もしくは臨床試験中の品目に限られる。「特別免除」は、「患者からの全くの自発的な要望に応じて供される医療製品で、医療資格者が作成する仕様に基づいて調製され、医療資格者が自らの直接的かつ個人的な責任において使用するためのもの」については販売承認を受ける必要がないという制度であり、個人向

けの人道的使用と考えることもできる。

3.8 おわりに

欧米の細胞・組織加工製品の開発に関する環境は、資金面、インフラ面の他、上に挙げたように規制に関しても日本とは大きく異なっている部分がある。商業目的か非商業目的かに関わらず ICH-GCP が要求される点などは、日本の再生医療・細胞治療の開発環境よりも厳しい公衆衛生的観点からの規制がかかっているといえる。しかし彼らは同時に、患者側の観点にも配慮し、重篤ないし生命の危機にある患者が未承認の新規製品にアクセスすることを可能とし、かつその使用状況を監視できる様々な仕組みを設け、「公衆衛生」と「患者」の2つの観点との間の微妙なバランスを取ることに腐心している。

開発環境に差があるとしても、細胞・組織加工製品を効率的・効果的・合理的に実用化するためには、必要な技術的要件や方策を、出口である行政側がガイドラインや相談制度などを通じて開発早期から提示し、研究者・開発企業・規制側が認識を共有することが不可欠であることは論を待たない。ただ、欧米では非商業的臨床試験に対しても規制当局の相談窓口が開かれているのに対し、日本の「臨床研究」では開発早期には製品化・実用化に向けた規制当局との「治験相談」ができないという点が従来問題とされてきた。また、これまで日本では、新規の細胞・組織加工製品の治験を開始する前に、製品の安全性と品質の確認を厚生労働省から受ける必要があったが（確認申請制度）、時間がかかるなどの問題が指摘されていた。そこで厚生労働省は2011年7月、確認申請制度を廃止し、新たに医薬品・医療機器薬事戦略相談（薬事戦略相談）を導入している。薬事戦略相談では、医薬品医療機器総合機構（PMDA）によって、先端的医薬品・医療機器の開発初期段階から、品質・安全性に関わる相談に加え、承認に必要なデータの範囲や治験計画策定などについての指導・助言が対面で行われる。細胞・組織加工製品は、この対面助言制度の優先分野の1つであり、また、大学・研究機関、ベンチャー企業でも利用しやすいように相談料は安く設定してあることもあり、臨床試験・製品開発の活発化、迅速化に向けた今後の運用が期待されている。その際にも今回紹介したような欧米の規制や臨床応用促進策は大いに参考となるものと考えられる。

文 献

- 1) “A Proposed Approach to the Regulation of Cellular and Tissue-based Products” The Food and Drug Administration, February 28, 1997 [Docket Number 97N-0068]
- 2) Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal

第1章 再生医療製品の許認可について

- products for human use as regards advanced therapy medicinal products
- 3) “Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product” (PMOA final rule) The Food and Drug Administration, Federal Register (Vol. 70, No. 164), August 25, 2005 [Docket No. 2004N-0194]
 - 4) Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
 - 5) Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee EMA/CAT/CPWP/568181/2009
 - 6) Reflection paper on stem cell-based medicinal products EMA/CAT/571134/2009
 - 7) 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
 - 8) AD. McMahon, DI. Conway, TM. MacDonald, GT. McInnes, *PLoS Med*, **6** (11), e1000131 (2009)

安全性評価の総論，造腫瘍性試験の現状と展望

安田 智，佐藤陽治

国立医薬品食品衛生研究所

『幹細胞医療の実用化技術と産業展望』

2013年3月 関シーエムシー出版刊 抜刷

第7章 品質評価

1 安全性評価の総論，造腫瘍性試験の現状と展望

安田 智*¹，佐藤陽治*²

1.1 はじめに

細胞・組織加工製品を用いた再生医療は，治療法に乏しく，重篤・致死的ないし QOL を著しく損なう疾病・損傷に対して極めて有効な治療法になると期待されており，細胞・組織加工製品の開発は世界的にも熾烈な競争が展開している。その中で，ヒト由来の体性幹細胞，胚性幹細胞，さらには人工多能性幹細胞等の幹細胞を用いた製品の開発も盛んに進んでいる。難治性疾患等の患者にいち早く有効な再生医療を届けるためにも，国際的な再生医療の開発・ビジネス競争でわが国が主導的地位を得るためにも，将来の開発動向を見据えつつ，細胞・組織加工製品の品質・安全性に関して新規かつ汎用性の高い評価技術・製造法の開発を行い，わが国から世界に向けて先導的に提示していくとともに，より高品質で安全性及び有効性の高い製品の開発・実用化を国内で適正に推進することが急務である。本節では，幹細胞を用いた細胞・組織加工製品（幹細胞加工製品）の安全性評価に関して全般的に述べた後に，特にヒト多能性幹細胞加工製品において重要な品質管理上および安全性上の関心事である「造腫瘍性」に焦点を当て，製品中への造腫瘍性細胞の混入を検出する試験系の現状と展望について概説したい。

1.2 細胞・組織加工製品／幹細胞加工製品の安全性評価

細胞・組織加工製品の特性は，化学薬品やタンパク質性医薬品等とは著しく異なる。細胞・組織加工製品に特有の問題として，①形質は置かれる（微小）環境に依存する，②周囲の環境に対して薬理的・免疫学的・物理的に作用する，③長期培養により均一性が低下する場合がある，④脱分化・遊走の可能性がある，⑤壊れやすく寿命が有限である場合が多い，⑥高度な精製やウイルスの不活性化・除去が困難，ということが挙げられる。また，これらの問題の程度や重みは製品の種類により様々である。こうしたことから，細胞・組織加工製品の品質マネジメントの原則は，「リスク・ベース・アプローチ」とするのが妥当とされている。「リスク・ベース・アプローチ」とは，対象となる各製品に固有，かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探

*1 Satoshi Yasuda 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 第2室 室長；先端医療振興財団 客員研究員

*2 Yoji Sato 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長；先端医療振興財団 客員研究員；名古屋市立大学 大学院薬学研究科 医薬品質保証学分野 客員教授