

を利用(時に組み合わせて利用)することで、それぞれの目的に応じた評価が可能であると考えられる。

3.4.1 原料・原材料の造腫瘍性評価

ヒトES細胞株やヒトiPS細胞株等は、文字通り、ヒトES/iPS細胞加工製品の原料または原材料である。したがって、ヒトES/iPS細胞加工製品という生物製剤の一種を製造するための原料・原材料として、それらのセル・バンクの造腫瘍性を評価し、品質特性の一つとして捉えておくことが重要である。ヒトES/iPS細胞加工製品の原料・原材料の品質管理のための造腫瘍性における懸念事項は、WHO TRS 878におけるセル・バンクの品質管理の考え方と同様に、「セル・バンクの造腫瘍性が既定の範囲内にあるか?」ということになる。ヒトES/iPS細胞バンクの造腫瘍性の程度に大幅な変化が生じた場合、細胞特性に何らかの異常が起こったということが示唆される。つまり、原因はいずれにせよ、ヒトES/iPS細胞バンクの安定性に異常が生じたことを検出するための方策として、ヒトES/iPS細胞バンクの造腫瘍性を細胞特性指標の一つとして評価すれば、品質管理に活用できることになる。その評価方法については、WHO TRS 878の方法を準用することが可能であると考えられる。

3.4.2 製造工程(中間製品)評価のための造腫瘍性試験

ヒトES/iPS細胞加工製品の中間製品となる細胞集団には、目的細胞ないしその前駆細胞に加え、残存する未分化ES/iPS細胞及びその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。したがって、中間製品には、①「どのくらい未分化のヒトES/iPS細胞が残存しているか」ということと、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」という2点が、製造工程(中間製品)評価における造腫瘍性の懸念事項となる。

中間製品の中に、①「どのくらい未分化のヒトES/iPS細胞が残存しているか」ということに関しては、ES/iPS細胞のマーカータンパク質/マーカー遺伝子を検出することによって評価することが可能である。方法としてはフローサイトメトリーや定量RT-PCRが挙げられる。これらは感度が高いことが利点である。

一方、中間製品の中に、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに関しては、細胞増殖特性解析(不死化細胞の検出)や、軟寒天コロニー形成試験による足場非依存性増

殖細胞の検出などによって評価が可能である。ただし、ヒトES/iPS細胞はトリプシン処理等による単一細胞への分散によりアポトーシスを起こす特異な性質を持つため、残存するヒトES/iPS細胞の検出のために、軟寒天コロニー形成試験は不向きであることに注意が必要である¹³⁾。

また、中間製品の中に、②「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということを検証するために*in vivo*の方法を活用することも可能である。しかし、WHO TRS 878にある方法(ヌードマウス等の動物10匹に 10^7 個の細胞を投与して16週間観察する方法)では、再生医療製品にわずかに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない可能性が高く、結果が偽陰性になってしまう恐れがある。そのため、WHO TRS 878の方法よりも十分に感度の高い系を用いる必要がある。そこで有力な選択肢として挙げられるのが、NOD/SCID/ γ C^{ml}(NOG)¹⁴⁾、NOD/SCID/IL-2r γ KO (NSG)¹⁵⁾などの重度免疫不全マウスシステムを利用する、従来よりも高感度な検出系である。これらのマウスはT細胞、B細胞及びNK細胞を欠失しており、ヌードマウスなどの従来の免疫不全マウスと比べてヒトの細胞や組織の生着性が高く、ヒトがん細胞を非常に高い効率で生着させることが可能と言われている¹⁶⁾。これらの重度免疫不全マウスを利用することにより、再生医療製品中に残留・混入するわずかな造腫瘍性細胞を検出できる可能性は高い。ただし、現時点ではその方法は未確立であり、科学的リスク評価のためには再生医療製品の造腫瘍性の定量化の方策の検討と、その標準化が必要である。試験系開発における検討課題としては、a)試験系の検出限界・感度・精度の分析的検討、b)陽性・陰性コントロールのあり方、c)投与細胞数、d)投与経路、e)投与方法、f)観察期間、g)ヌードマウスとの比較などが挙げられる。

3.4.3 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒトES/iPS細胞加工製品の最終製品中の細胞集団、すなわち「投与細胞」には、目的細胞に加え、混入する前駆細胞や残存多能性幹細胞及びその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。さらに、最終製品の造腫瘍性試験における「造腫瘍性」には、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料であることが要求される。したがって、最終製品における造腫瘍性関連の懸念事項には、①「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」、②「目的外細

胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに加え、③「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」ということが挙げられる。①、②については、中間製品評価の場合と同様、多能性幹細胞のマーカータンパク質／マーカー遺伝子の検出(①)、不死化細胞の検出や足場非依存性増殖細胞の検出など(②)でそれぞれ評価が可能であると考えられる。一方、③「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念については、*in vivo* 造腫瘍性試験が必要となる。その場合に考慮すべき点としては、a) 試験系の検出限界、b) 投与細胞数、c) 投与部位、d) 例数、e) 観察期間、f) 陽性・陰性コントロールのあり方などが挙げられる。特に、投与部位は、可能な限りヒトでの投与部位に相当する部位を選択すべきである。これは、生着部位の違いによって腫瘍形成能や、腫瘍のタイプが異なる恐れがあり、ヒトへの外挿性を考えるときに問題となる可能性があるためである。もしも、物理学的障害を生ずるなどの理由により当該部位に対する投与細胞数に限界がある場合には、可能であれば投与部位を変更するのではなく、動物とヒトとの間の当該投与部位の相対的スケール比に応じた投与細胞数の調節などが必要となる。すなわち、生着する微小環境と投与細胞との相互作用による腫瘍形成の可能性を考察することを優先する。免疫特権、炎症、虚血など、特殊な投与環境における細胞の挙動は動物モデルにおける *in vivo* での評価でなければ、考察することが困難だからである。

3.4.4 ヒトiPS細胞加工製品の課題

近年我が国では、ヒトiPS細胞に由来する細胞加工物(ヒトiPS細胞加工製品)の開発に特に期待が高まっているが、ヒトiPS細胞加工製品の場合、原料・原材料としてのiPS細胞が持つ造腫瘍性、及び最終製品に残存する未分化iPS細胞の造腫瘍性には様々な要素が関わってくる。すなわち、ヒトiPS細胞の由来となる体細胞の種類、ヒトiPS細胞中における初期化因子残存の有無、さらにはその細胞株自身の目的細胞への分化抵抗性などが、造腫瘍性に影響すると考えられる。目的細胞に効率的に分化するような細胞株、または悪性腫瘍を形成しやすい細胞株の判定方法を明らかにすることが今後の課題である。

しかしながら、このような判定の根拠となるような特性(例えば特定遺伝子の変異や発現など)が、あらゆるヒトiPS細胞加工製品の安全性の必要十分条件であるわけではない。つまり、ヒトiPS細胞加工製品

の造腫瘍性を評価するうえでは、「原料・原材料となる幹細胞の造腫瘍性と最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係の有無は未解明あるいは最終製品次第」という点に最大の注意が必要である。即ち、臨床適用に際しては、原料・原材料ではなく、あくまで最終製品としてのヒトiPS細胞加工製品の造腫瘍性評価が最も重要であることに常に留意しなければならない¹⁷⁾。

3.5 ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品

移植医療の現場では細胞・組織の造腫瘍性の評価がほとんど行われていないことから、ヒト体細胞・体性幹細胞に由来する再生医療製品についても、原料・原材料となる未加工の体細胞・体性幹細胞には一般的に造腫瘍性がないと考えられる。したがって、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関しては、「最終製品(ないし中間製品)の中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」という懸念と「投与細胞が、生着する微小環境において腫瘍を形成するか」という懸念についてのみ検討すればよいということになる。

すでに世界各地でヒト体細胞・体性幹細胞に由来する再生医療製品の臨床応用が進んでいるが、これらの製品の投与を原因とする腫瘍形成の学術論文としての報告は、ヒト胎児由来神経幹細胞を用いた毛細血管拡張性運動失調症の治療により脳腫瘍が形成されたとするもの1件しかない¹⁸⁾。成人由来の体細胞ないし、体性幹細胞を原料とした製品に限れば、筆者らの知るところでは、ヒト成人由来体細胞・体性幹細胞の投与による腫瘍形成の報告はされていない。過去にヒト間葉系幹細胞の *in vitro* 培養時の自発的な悪性形質転換が4件報告されているが、このうち2件^{19,20)}はがん細胞株のクロスコンタミネーションによるものであることが後に判明している。また、残りの2件^{21,22)}では *in vitro* 培養時に細胞の不死化が確認されている。これらのことは、最終製品への悪性腫瘍細胞のクロスコンタミネーション防止及び細胞増殖特性の把握が重要であることを示している。したがって、GMPに準拠した厳密な工程管理のもとに培養・加工され、細胞増殖特性解析で異常がないことを確認した成人体細胞・体性幹細胞由来の再生医療製品については、非臨床安全性試験として免疫不全マウスを用いた造腫瘍性試験を行う必要性は高くないと考えられる。

4. おわりに

欧米における細胞加工物の規制の原則とされる

「リ
医療
とい
を通
づい
イ
整理
製品
全性
ある
を各
ライ
でも
本種
合的
個別
製造
ント
ので
つい
なく
スク
ムト
ま
改良
踏ま
有効
の要
を重

参考

1)

2)

3)

「リスクベースアプローチ」の考え方は、今日の再生医療・細胞治療及び細胞加工物の開発を推進することに役立つと思われる。つまり、細胞加工物の開発を適切に行う場合、「リスクベースアプローチ」に基づいて、最終製品のリスクやリスク要因をプロファイリングすることで、想定される多くの懸念事項を整理することが可能となるであろう。中でも、最終製品の「造腫瘍性」に関する課題は、細胞加工物の安全性を確保するためにも適切に検討していく必要があると思われる。現在、ヒト多能性幹細胞加工製品を含む細胞加工物を対象にした造腫瘍性試験ガイドラインは存在しない。現時点では、細胞加工物の中でも特に造腫瘍性に関して懸念の強いものについて、本稿で挙げたタイプの異なる試験を複数実施し、総合的に判断すべきであると考えられている。さらに、個別の製品で示すべき具体的評価事項は、原材料・製造基材や製品の特性・対象疾患・リスクマネジメントプランなどを勘案して製品ごとに判断されるものである。適切な試験を組み合わせた結果・評価についても、ヒトでの結果を完全に保証するものではなく、各試験法の能力と限界を理解したうえで、リスク評価・リスクマネジメント立案及びインフォームド・コンセントの受領を行うことが重要である。

また、再生医療製品の開発、各種試験法の開発・改良に関しては、臨床応用される最終製品の特性を踏まえて適用すべき試験を選択し、長期的に安全性・有効性を評価していく必要がある。今後、造腫瘍性の要因となるデータが集積された段階で、随時検討を重ねていかなければならない。

参考文献

- 1) European Science Foundation: Regenerative Medicine (REMEDIC)
<http://www.esf.org/index.php?id=4799>
[2014.6.3]
- 2) Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products : Notice. Federal Register 1993. 58. 53248-53251
- 3) Food and Drug Administration: Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products. Docket Number 97N-0068. February 28, 1997.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM062601.pdf> [2014.7.23]
- 4) European Medicines Agency: 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. February 11, 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139748.pdf [2014.7.23]
- 5) 厚生労働省：ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-2.pdf> [2014.7.23]
- 6) 厚生労働省：ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-3.pdf> [2014.7.23]
- 7) 厚生労働省：ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-4.pdf> [2014.7.23]
- 8) 厚生労働省：ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-5.pdf> [2014.7.23]
- 9) 厚生労働省：ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針. 2012.9.7.
<http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/biologics/120907-6.pdf> [2014.7.23]
- 10) 早川堯夫：ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について. 厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第18回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会. 2012.5.7.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000029kw0-att/2r9852000002a0tg.pdf> [2014.6.3]
- 11) 安田智, 佐藤陽治：安全性評価の総論、造腫瘍性試験の現状と展望. 幹細胞医療の実用化技術と産業展望. 江上美芽, 水谷学監. シーエムシー出版. 東京. 2013. 247-255.

- 12) World Health Organization: Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks (Proposed replacement of TRS 878, Annex 1).
http://www.who.int/biologicals/Cell_Substrates_clean_version_18_April.pdf [2014.7.23]
- 13) Kuroda T, Yasuda S et al: Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One* 2012. 7. e37342.
- 14) Ito M, Hiramatsu H et al: NOD/SCID/gamma(c) (null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood* 2002. 100. 3175-3182.
- 15) Shultz LD, Lyons BL et al: Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J Immunol* 2005. 174. 6477-6489.
- 16) Machida K, Suemizu H, et al: Higher susceptibility of NOG mice to xenotransplanted tumors. *J Toxicol Sci* 2009. 34. 123-127.
- 17) (独)医薬品医療機器総合機構科学委員会. 細胞組織加工製品専門部会: iPS細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ. 2013.8.20.
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuinkai/kagakuinkai/h250820gijishidai/file/torimatome1.pdf>[2014.7.23]
- 18) Amariglio N, Hirshberg A, et al: Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med* 2009.6. e1000029.
- 19) Garcia S, Bernad A et al: Pitfalls in spontaneous in vitro transformation of human mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res* 2010. 316. 1648-1650.
- 20) Torsvik A, Røslund GV, et al: Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter. *Cancer Res* 2010. 70. 6393-6396.
- 21) Wang Y, Huso DL, et al: Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture. *Cytotherapy* 2005. 7. 509-19.
- 22) Tang DQ, Wang Q, et al: In vitro generation of functional insulin-producing cells from human bone marrow-derived stem cells, but long-term culture running risk of malignant transformation. *Am J Stem Cells* 2012.1. 114-127.

薬事法改正と再生医療等安全性確保法を踏まえた 再生医療／細胞治療の開発

(Overview of the New Japanese Regulatory Framework for the
Development of Regenerative Medicine/Cellular Therapy)

中島 啓行 (公財) 先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター 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

佐藤 陽治* 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長

* 〒 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部

Tel & Fax : 03-3700-9373 E-mail : yoji@nihs.go.jp

1 はじめに

iPS 細胞等による再生医療は、従来の方法では治療困難な疾病・損傷に対するブレイクスルーとして期待を集めている。我が国では成長戦略の一つに再生医療を掲げ、迅速かつ安全に再生医療を国民に届けられるよう平成 25 年には再生医療に関連した法律の整備が急速に進んだ。本稿では、再生医療の実現に向けた新しい法的枠組みとそれを踏まえた再生医療／細胞治療(再生医療等)の開発について概説する。

2 わが国の再生医療開発の制度的枠組み

わが国には、ヒトまたは動物の細胞に加工(培養・活性化・足場材料との複合化など)を施したものをを用いた再生医療等を実用化するための道筋として、「製品としての開発」と「医療としての開発」との二つのトラックがある。「製品としての開発トラック」では、薬事関連の法規制に基づき、治験を行った上で品質、有効性及び安全性を示し、厚生労働省の製造販売承認を受ける必要がある。

「医療としての開発」とは、医師・歯科医師がヒトまたは動物に由来する細胞加工物を調製し、これを自らの患者に投与するという形での臨床応用を指す。こうした臨床応用は、従来、『医師法』『医療法』等の医事関連法

規や『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』等の行政指針に従い、「臨床研究」およびその結果を踏まえた「先進医療」(保険診療との併用が認められる保険外診療)あるいは「保険外診療」として行われてきた。

「製品としての開発トラック」では、薬事関連法規に記され、かつ医薬品国際ガイドライン(ICH ガイドライン)に沿った国内基準(例えば Good Laboratory Practice(GLP), Good Manufacturing Practice(GMP)/Quality Management System(QMS), Good Clinical Practice(GCP)など)に従う必要があるが、「医療としての開発トラック」にはその必要がない。すなわち、「製品としての開発トラック」は「医療としての開発トラック」と比べ、ハードルが高い。ただし、「医療」としての「臨床研究」は、研究費が尽きれば実施不可能になるという点で、持続可能性の面的問題があり、「先進医療」では実施可能な医療機関が限定されると同時に、製品の品質にばらつきが生じる恐れがある。また、「保険外診療」は高額となりやすく、いずれの場合も多くの国民にとって享受が困難なものになってしまう恐れがある。広く国民がアクセスできるようにするためには、治験を通じた薬事承認を得て保険診療として実施されることが好ましい。また、国内で開発された再生医療等を国際的に展開することを考えた場合も、国際的調和のとれた基準に従った薬事治験を通じて承認を得る方が好ましい。

3 再生医療関連法の成立

平成 25 年、我が国では再生医療に関する規制を大きく変化させる 3 つの法律、『再生医療推進法』、『医薬品医療機器等法』、および『再生医療等安全性確保法』が公布された（平成 26 年中に施行開始）。

『再生医療推進法』（正式名称『再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律』）は、再生医療の実用化を促進するための基本理念や国の責務等を規定したもので、再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する責務を国が有する事が明記されている。

『医薬品医療機器等法』（『薬機法』とも呼ばれる。正式名称『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』）は、『薬事法』の改正に伴って法律名が変更されたものである。同法では、従来対象とされてきた医薬品、医療機器に次いで再生医療等製品が第 3 のカテゴリーとして加えられた。再生医療等製品のうち、一定の要件を満たすものについては、条件及び期限付きで製造販売承認を得る事が出来るようになるなど、迅速な実用化に向けた特別な規制が適用される。また、『再生医療等安全性確保法』（正式名称『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』）は、医師・歯科医師による、加工した細胞を用いた医療行為を規制するものである。同法により、医師・歯科医師は細胞の加工を企業へ外部委託する事が可能となる一方、そのリスク区分に応じて、再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出しなければならない。

3.1 『医薬品医療機器等法』

今般の薬事法改正に伴い、再生医療に関連した内容を含め、下記の 3 点について追加・修正が行われた。

- 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化
- 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
- 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

本稿では特に、再生医療等製品に係わる「再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築」について述べる。

(1) 「再生医療等製品」の定義

医薬品医療機器等法では、「再生医療等製品」は以下のように定義されている。

- 一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
 - イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされる物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

上記一と二は、それぞれ再生医療製品（細胞・組織加工製品）、遺伝子治療製品（遺伝子治療薬、遺伝子導入コンストラクト）と従来呼ばれてきた製品を指しており、これらを併せたものが再生医療等製品である。ちなみに、イとロはそれぞれ従来、組織工学製品、細胞治療薬と呼ばれてきた製品を指す。なお、人又は動物由来の細胞の投与を伴わない広義の再生医療を目的として使用される製品（細胞増殖分化因子、足場材料など）は、再生医療等製品の定義に含まれず、従来と同じ規制を受ける。

(2) 再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度

再生医療等製品は、バイオテクノロジー・幹細胞学といった新しい技術要素が含まれると同時に、生きた細胞を含むため、品質に化合物のような均質性を求められないという特徴がある。新しい技術要素が含まれることは、開発者にも規制当局にも評価経験が乏しいことを意味する。品質の不均質性と乏しい評価経験ゆえに、有効性を確認するためのデータの収集・評価には通常の医薬品よりも多くの時間を要すると推定される。このような再生医療等製品の特性を踏まえた上で、安全性を確保しつつ、迅速な実用化・普及（『再生医療推進法』）が図られるよう、本法律では次の条件のもと期限付きで早期に承認できる仕組みを導入している。即ち、

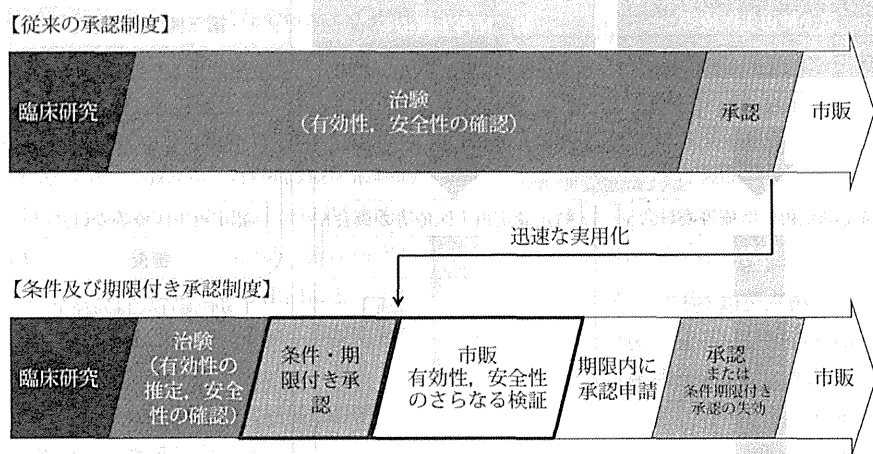


図1 再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度

- 再生医療等製品が均質でないこと
- 効能、効果又は性能を有するものと推定されるものであること
- 効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品としての使用価値がないと推定されるものでないこと

の3要件を全て満たす場合、厚生労働大臣は厚生労働省に設置されている薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保に必要な条件及び7年を超えない範囲内の期限を付して製造販売承認を与える事が可能となる(図1)。なお、通常の製造販売承認を得るには、市販後に有効性と更なる安全性を検証し、期間内に再度承認申請を行う必要がある。

3.2 『再生医療等安全性確保法』

これまで、民間クリニック等で「自由診療」という形で行われてきた再生医療等は、厚生労働省のガイドラインに基づいて実施される臨床研究と異なり、実質的な規制が無く、その実態は不明であった。規制の無い日本へ海外から幹細胞を持ち込んで患者に投与し、その後

患者が死亡する事例などもあり、再生医療等の安全面でのルール化が課題となってきた。そこで、再生医療等安全性確保法では、ヒトまたは動物由来の加工細胞(細胞加工物)を用いる自由診療および臨床研究などの保険外診療を対象として、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じて再生医療等を3段階に分類し、それぞれ必要な手続きを定めている(図2)。

なお、再生医療等に用いられる細胞加工物のうち『医薬品医療機器等法』が定める「再生医療等製品」以外、すなわち『再生医療等安全性確保法』の対象となるものを、「特定細胞加工物」と呼ぶ。『医薬品医療機器等法』では遺伝子導入コンストラクトは、投与様式に拘わらず再生医療等製品に分類されるが、遺伝子導入コンストラクトを直接ヒトの体に投与する医療は、細胞加工物を投与するものではないという理由で『再生医療等安全性確保法』の対象とはならない。一方、*ex vivo* 遺伝子治療は、体外で遺伝子導入された細胞加工物を体に投与するという意味で、『再生医療等安全性確保法』の対象となる。

(1) 再生医療等の分類

① 第一種再生医療等

人に未実施など的高リスクな医療等(iPS細胞/ES細胞等の使用を想定)。医療機関から申請された提供計画は、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で

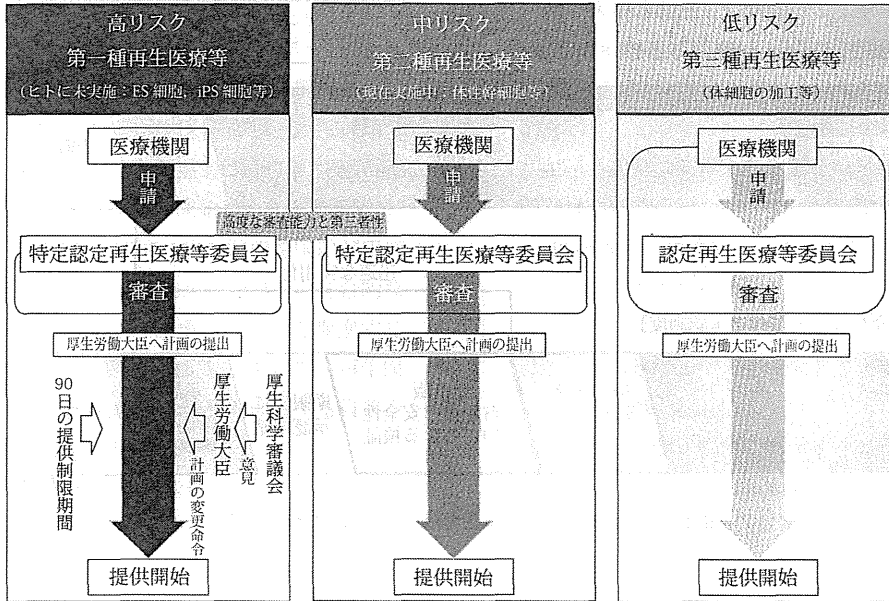


図2 リスクに応じた再生医療等提供の手続き

厚生労働大臣に提出して実施する。ただし、一定の提供制限期間（90日）を設け、その期間内に厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認する。提供計画が安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更が厚生労働大臣によって命令される。

② 第二種再生医療等

現在、人に実施中などの中リスクな医療等（体性幹細胞等の使用を想定）。提供計画について特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。

③ 第三種再生医療等

第一種と第二種以外のリスクの低い医療等（体細胞等の使用を想定）。提供計画について認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。

ただし、実際には様々なリスク要因を考慮した総合的な判断が必要になる。なお、上記の認定再生医療等委員会とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続きにより厚生労働大臣の認定を受けたものである。特定認定再生医療等委員会は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な

審査能力、第三者性を有するものである。

(2) 特定細胞加工物の製造の許可等

従来、再生医療に必要な細胞の培養・加工は医療機関でのみ認められていたが、再生医療等安全確保法では、外部企業への委託が可能となり、許可を受けた施設（医療機関等の場合は届出制）ならば再生医療等に使用する細胞の加工培養を行なうことが出来るようになる。なお、この法律に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、『医薬品医療機器等法』の適用外になり、再生医療等製品と区別される。

4 再生医療等の開発

4.1 わが国の再生医療実用化の問題点と医師主導治験¹⁾

我が国における再生医療・細胞治療の開発は、大学等の研究機関の研究者の臨床研究によって行なわれることが多い。「医療としての開発トラック」における臨床研究は、ICHガイドラインに沿った国内の薬事関連基準への準拠の義務は無く、手続きや費用の面で治験よりも実

施が比較的容易だからである。ただし、新規の再生医療等に関して、臨床研究で有効性・安全性を確認してから産業化を目指して薬事承認を得ようとしても、多くの場合には、薬事関連基準に則った治験をやり直さなければならず、時間と費用がかかる。臨床研究の結果を根拠として実施される先進医療は、法的には保険診療を最終的な出口としているが、実は、出口に至るための具体的な道筋がどこにも示されていない。このため、臨床研究から始まった開発の場合、保険診療という出口にどうすれば効率的にたどり着くことができるかという点が大きな課題となっている。

なお、欧米では、ヒト・動物の細胞に培養その他の加工を施したものを臨床適用する場合には、「医療」か「製品」かの区別なく、ICHガイドラインに沿った薬事の基準に則って開発した上で、その有効性、安全性および品質について製品ごとに、規制当局の審査を受けて承認を得なければならない。

このような欧米のシステムは、大学等における非営利的な臨床試験においても多くの資金・労力が必要となるものの、企業への技術移転が日本よりスムーズに進みやすい仕組みだと言われている。従って、上記課題の解決の方法の一つとしては、大学病院や研究機関であっても、欧米のように最初から治験として開発することが考えられる。かつてわが国では、治験を企画・実施する主体は企業のみとされていたが、平成14年7月の薬事法改正および平成15年6月のGCP改正により、医師・歯科医師も自ら主体となって治験を企画・実施することが可能となった（医師主導治験）。この医師主導治験の積極的な実施は、医師が開発した医療・製品を一般に普及するための効果的な方策になると考えられる。医師主導治験の体制強化のため、文部科学省と厚生労働省は「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」等において、臨床研究・治験に精通する医師の育成、関連企業との連携によるGCP等に準拠した医薬品・医療機器の開発体制の確保、および治験を実施する際の資金の充実などに努めている。しかしながら、欧米のように全ての臨床研究を医師主導治験に置換する環境には至っていない、というのが我が国の現状である。

4.2 「医療としての開発トラック」と「製品としての開発トラック」を繋ぐ道

こうした状況下で、再生医療等の臨床研究を効率的に保険診療へ結び付けて行くために必要なのは、臨床研究におけるデータと製品の質を、重要なポイントだけでも、出来る限り治験グレードに揃えることだと考えられる。そのためには、臨床研究であっても治験であっても再生医療等製品の全てに最低限必要かつ共通の要件や基準・評価技術を定め、これに各製品の種類・特性、対象疾患、開発段階等に応じた上乗せ方策を適用するというアプローチが有効だと考えられる。こうした最低限の要件等は「ミニマム・コンセンサス・パッケージ（MCP）」と呼ばれている²⁾。MCPを「製品としての開発トラック」と「医療としての開発トラック」の切れ目のない移行のための共通プラットフォームとして活用することで、効率的かつ合理的な再生医療等の開発が可能になると考えられる。

平成25年に『医薬品医療機器等法』と『再生医療等安全性確保法』が成立したことに伴い、日本の再生医療等の開発環境は大きな転換期を迎えようとしている。こうした規制の中において、MCPの具体像をすべてのステークホルダーで共有し、『再生医療等安全性確保法』下の臨床研究であっても、MCPを踏まえた開発を着実に実施できる体制を整備・運用することが、今後、再生医療等の効率的な開発のカギになると筆者らは考えている。

参考文献

- 1) 村岡ひとみ, 佐藤陽治. *Geriatric Medicine* (老年医学) 52, 237-239 (2014)
- 2) 早川堯夫 「ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について」厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第18回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会 (2012年5月9日) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200029kw0-att/2r985200002a0tg.pdf>

再生医療・細胞治療の規制動向と レギュラトリーサイエンス

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部*

村岡ひとみ・佐藤陽治*

New Japanese regulatory framework and scientific hurdles for translation of regenerative/cellular therapies

In 2013, the Japanese Diet passed the Regenerative Medicine Promotion Act and the Act Regarding Ensuring Safety of Regenerative Medicine (the "Regenerative Medicine Safety Act"), as well as the revisions to the Pharmaceutical Affairs Act (new PAA). One of the aims of the new/revised Acts is to promote the development and translation of and access to regenerative/cellular therapies. In the new PAA, a cell-processed product for regenerative/cellular therapy is defined as a "regenerative medical product", a product distinct from pharmaceuticals and medical devices, allowing regenerative medical products to obtain a conditional and time-limited marketing authorization much earlier than that under the conventional system. The Regenerative Medicine Safety Act enables medical institutions/hospitals to outsource cell processing to companies. This minireview provides perspectives on the new regulatory framework and scientific hurdles for translation of regenerative/cellular therapies.

平成25年、わが国の再生医療・細胞治療の実用化を目的とした3つの重要な法律が成立した。これらの法律では、再生医療・細胞治療の臨床試験や関連する産業に対する規制について、新たな整備が行われている。特に重要な変更点としては、薬事法改正により「再生医療等製品」が「医薬品」や「医療機器」から独立した新しいカテゴリーとして分類され、一部の再生医療等製品については条件及び期限つき承認制度が導入されたことと、再生医療等安全性確保法により、医師が患者から採取した細胞を医療のために加工する作業を外務事業者に委託することが認められたことが挙げられる。本稿では、これらの新たな再生医療等に関する規制について概説するとともに、再生医療の早期実用化に必要なレギュラトリーサイエンス上の課題について解説する。

*Hitoimi Muraoka, Yoiji Sato**

Keywords: Regenerative Medicine, Cellular Therapy, Regulation, Regulatory Science, Safety

はじめに

近年のヒト胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)などの多能性幹細胞の登場により、これらを利用して失われた組織の再生を目指す再生医療や、従来有効な治療法がなかった重篤な疾病やQOLが顕著に低下する疾病などの治療を目的とした細胞治療が現実のものになると期待されている。また、体細胞や体性幹細胞を利用した再生医療や細胞治療の開発も国内外で活発に行われており、す

に実用化段階にあるものも存在する。これら再生医療・細胞治療(再生医療等)は、将来の日本を支える成長産業としても期待を集めている。しかし、再生医療等という先進的・革新的な技術を、これまでの医療や医薬品・医療機器の規制の枠組みの中で実用化することは容易ではない。逆に、既存の規制の枠組みに囚われすぎることが、こうした先進的・革新的技術の実用化を阻害しているのではないかという議論も存在する。そのため、専門家によって規制改革の検討が続けられ、新たな枠組みが平成25年に法律として定められた。本稿では、これらの新たな再生医療等の規制について概説するとともに、再生

* Division of Cellular and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences