

平成23年2月2日

バイオロジクスフォーラム第8回学術集会

再生医療の国際動向から見たわが国の目指すべき道

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
佐藤 陽治

欧米の細胞・組織加工製品の規制機関

- 米国：FDA (米国食品医薬品局) ...臨床試験・販売(製造)承認

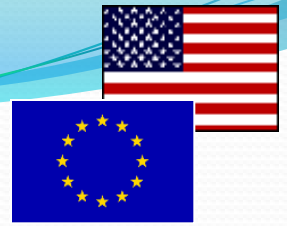


- EU：EMA (欧州医薬品庁) ...中央審査による販売承認

- EU加盟国...臨床試験・製造に関する承認
(例)

- 英国：MHRA (医薬品庁)
- 独国：PEI (ポール・エールリッヒ研究所)
- 仏国：AFSSAPS (保健製品衛生安全庁)

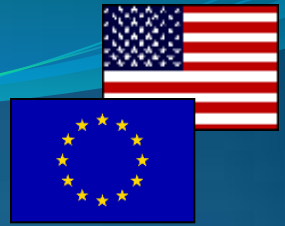




“Public Health” vs.
“Patient-Oriented Medicine”

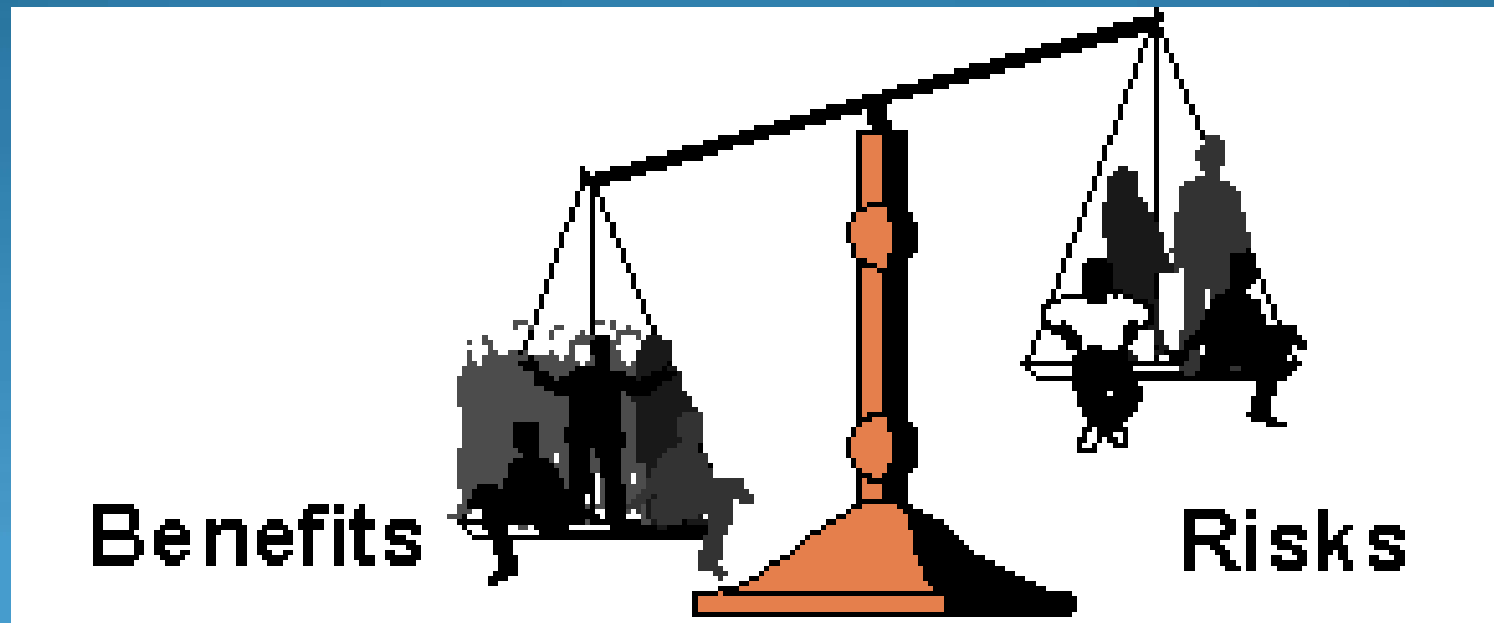
“benefits/risks for the population” vs.
“benefits/risks in terms of personal value”

当局は『規制目線』と『患者目線』とのバランスを如何に取るべきか？



Public Health

—benefits/risks for the population—



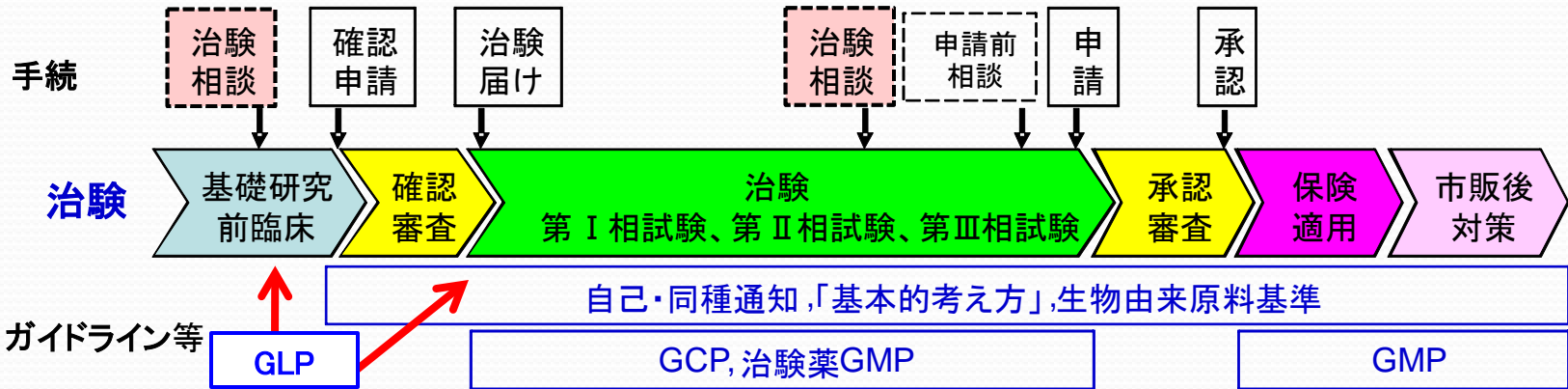
<http://www.fda.gov/Safety/SafetyofSpecificProducts/ucm180538.htm>



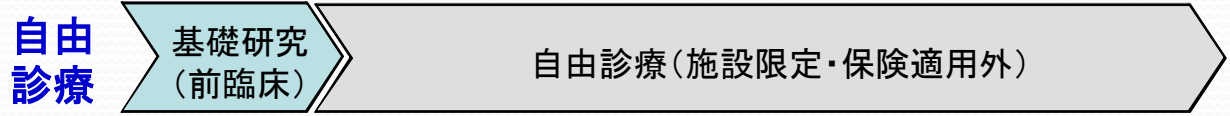
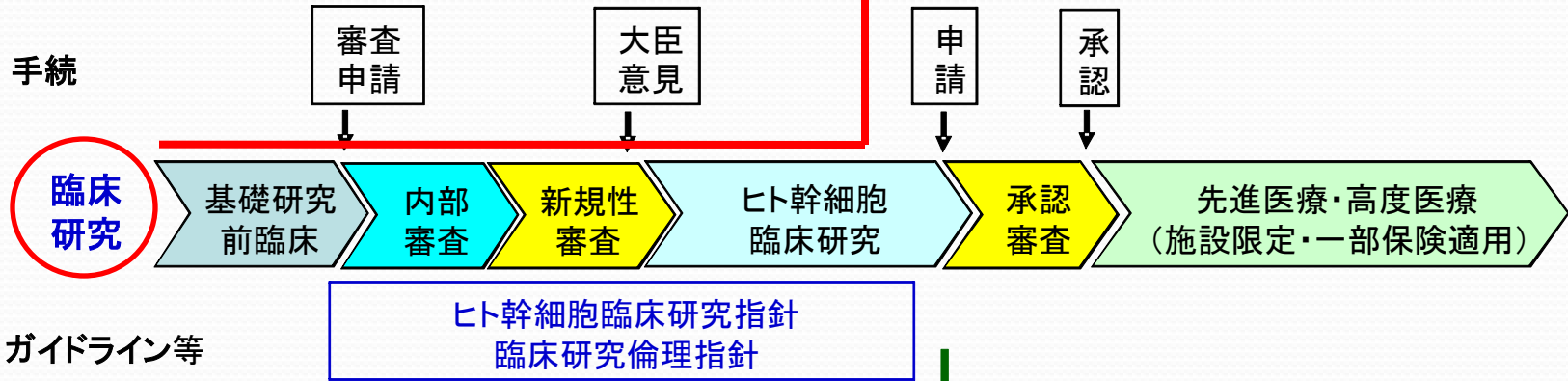
細胞・組織加工製品の開発から使用まで(日本)

業として実施

医療・研究として実施



スポンサーによる事業化





細胞・組織加工製品の開発から使用まで(米国)

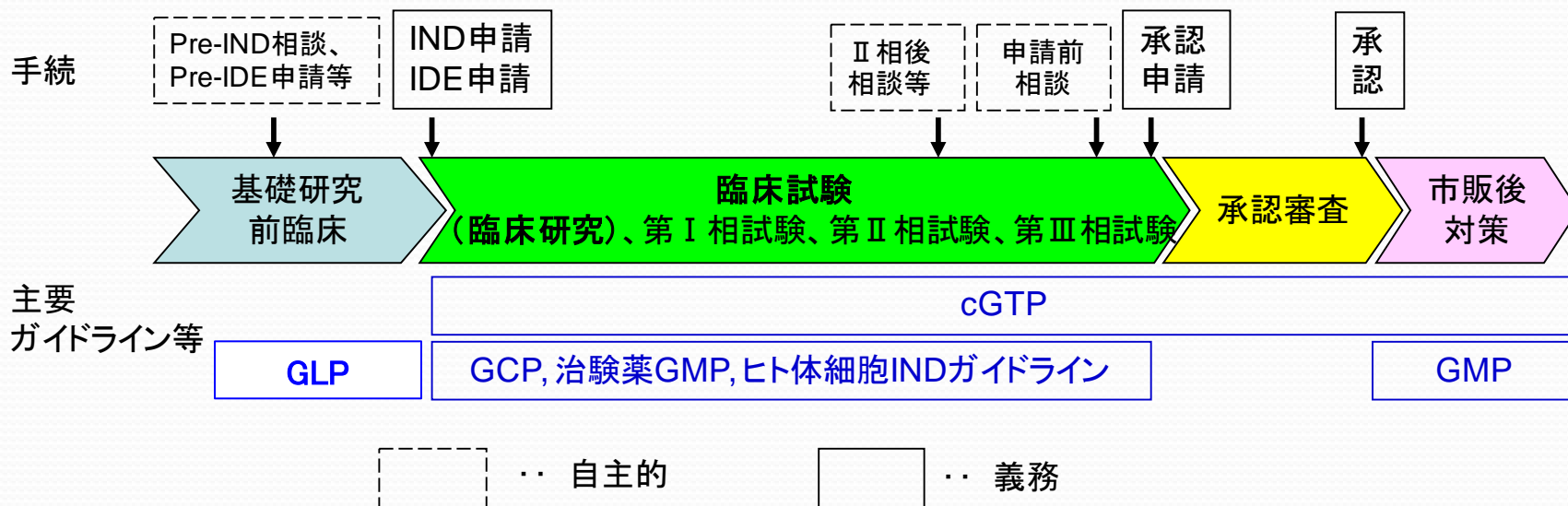
製品の多様性(材料、製造工程、最終製品の形態・使用法)

製品ごとのリスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が原則

“Risk-Based Approach”

重要: 専門家との開発初期段階からのコミュニケーション

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)ともに利用可能な相談制度

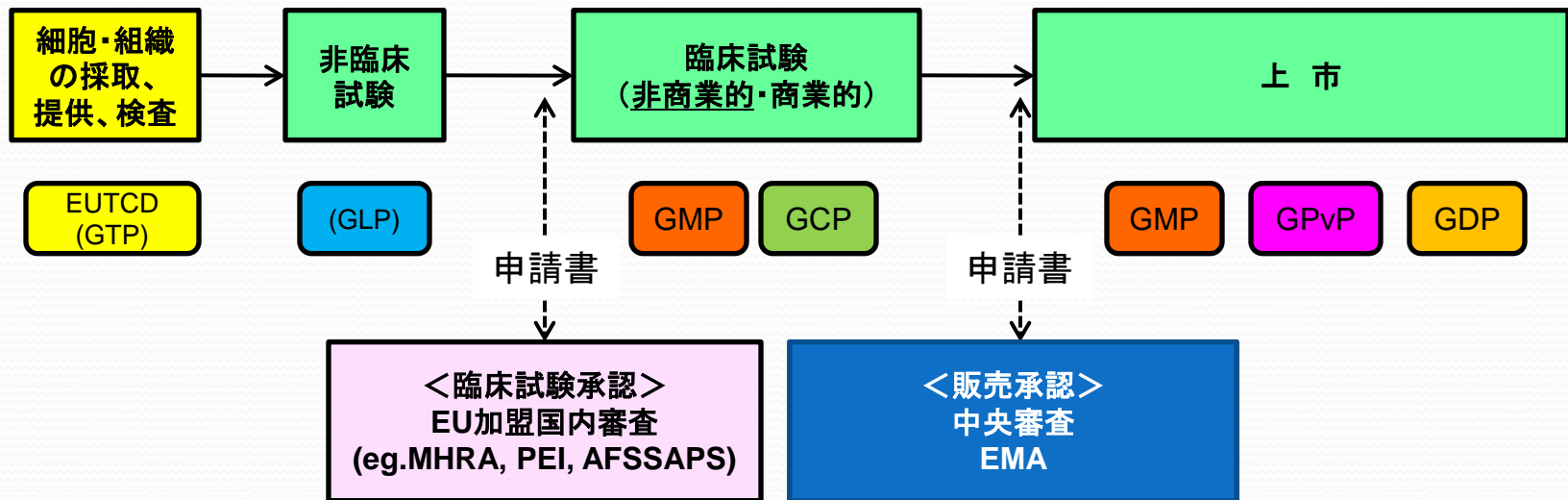


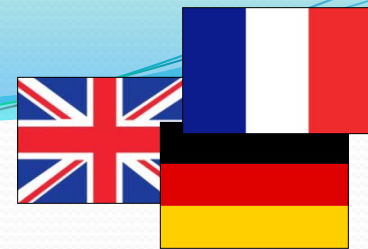


先端医療医薬品 (ATMP) の開発から使用まで

原則: “Risk-Based Approach”

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)
ともに利用可能な相談制度



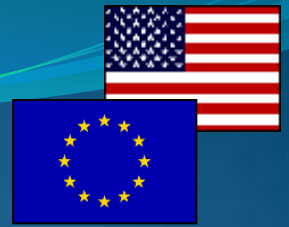


EU各国の細胞・組織加工製品の臨床試験申請審査

| 国名 | イギリス | ドイツ | フランス |
|------|-------------------------------------|--------------|---------------|
| 審査機関 | MHRA | PEI | AFSSAPS |
| 初回審査 | 30日(120日)* | 90日(75日)** | 90日 |
| 全体 | 90日(180日)* | 234日(179日)** | 180日 |
| 倫理審査 | NHS研究倫理委員会 幹細胞の場合は 遺伝子治療専門委員会 | 地域の倫理委員会 | 地域の倫理委員会(CPP) |

* 括弧内は外部審査が必要な場合

** 括弧内は実際の平均値



Patient-Oriented Medicine

—benefits/risks in terms of personal value—



<http://www.fda.gov/Safety/SafetyofSpecificProducts/ucm180538.htm>



どう規制に取り入れているか

話題①「ICH-GCPの壁」(規制目線による壁)

- 欧米の「非商業目的の臨床試験もICH-GCP準拠」というのはリスク・ベース・アプローチの立場からは合理的
- ただし、ICH-GCP準拠の臨床試験を通じた製品の臨床応用には、資金・労力面で膨大なコストがかかる
- 治療法の不十分な疾患／損傷に対する
先端的な細胞・組織製品を開発する主体：
大学の臨床医や中小ベンチャー企業
- 彼らにとってはICH-GCP準拠の条件はやっぱり厳しい……





「臨床研究の真の脅威は・・・ICH-GCPか？」

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS MEDICINE

Policy Forum

The Unintended Consequences of Clinical Trials Regulations

Alex D. McMahon^{1*}, David I. Conway¹, Tom M. MacDonald², Gordon T. McInnes³

¹ Dental School, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, ² Ninewells Hospital & Medical School, University of Dundee, Dundee, Scotland, ³ Gardiner Institute, Faculty of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Scotland

PLoS Medicine 2009;6:e1000131

Regulation—the real threat to clinical research

Recent changes to research governance were intended to ensure that clinical trials are safe and effective. But **Paul Stewart and colleagues** argue that the regulatory burden is now obstructing high quality science

BMJ 2008;337:1085-1087

GCP適用後、非商業的臨床試験のコスト増加



2004年以降

- EUの臨床試験数はそれまでの30-50%に低下*
- 非商業的臨床試験の割合が40%から14%に低下*



* Bosch X. *Nat Med* 2005;11:1260



「患者目線の医療」の制度的確保

通常の治療・薬事承認なしに

細胞・組織加工製品を臨床利用できるルート

① 対象疾患：重篤・致死的・希少・代替法なし

⇒人道的使用 “Compassionate Use”

② 小規模な非工業的生産

⇒「病院免除規定」“Hospital Exemption” (EUのみ)

規制当局への登録／有害事象報告が義務

⇔ 日本: 高度医療評価制度・**個人輸入・自由診療**

国・公共機関が監視できない
安全性・有効性情報が蓄積しない

重篤・致命的・希少・代替のない疾患等

⇒ 人道的使用 “コンパッショネート・ユース”

 生物製剤

| | |
|--|---|
| Emergency Use IND (緊急使用IND) | IND申請を行う時間がない緊急時 |
| Treatment IND (未承認医薬品の治療目的使用IND) | 臨床試験プロトコル外の患者に使用 |
| Individual Patient IND (個人患者IND, 非緊急時) | 個人患者への使用。医薬品製造業者の意思確認、治療計画提出、インフォームドコンセント等が必要 |

医療機器

| | |
|--|---|
| Emergency Use (緊急使用) | 臨床試験中の医療機器の緊急的必要 |
| Single Patient/Small Group Access (個人患者／小集団適用) | 臨床試験の基準外の患者への使用 |
| Treatment Use (未承認医療機器の治療目的使用) | 臨床試験の途中で患者を追加 |
| Continued Access (継続使用) | 臨床試験完了後、販売承認前の使用 |
| HDE (Humanitarian Device Exemption) (人道機器適用免除) ← CUではなく薬事承認の一種 | 米国内で患者数年間4千人以下。有効性の立証を免除して販売承認(安全性についての評価は必要)。使用医療施設の倫理委員会の承認が必要。QSR準拠を免除されることもある。利益を得ることは原則禁止。 |

 ATMP

| | |
|---------------------------|------------------------------------|
| Compassionate Use (人道的使用) | 販売承認申請予定・臨床試験中の品目の承認前使用 |
| Special Exemption (特別免除) | 個人患者への使用。同等な作用を持つ承認薬がない場合。医師の処方が必要 |



ATMP規制の例外規定 [Reg (EC) No 1394/2007 Article 28]

「病院免除規定」 “Hospital Exemption”

1. 特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、
2. 固有の品質基準に基づき
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

という条件をすべて満たしたATMPは、EMAの中央審査の対象外。 ただし、

□①製造・品質に関する国内承認、に加え、

②ファーマコビジランス(有害事象監視体制)、③トレーサビリティ(追跡可能性)確保が必要

□「非反復的(non-routine)」の解釈: ①同一製品であること、②製造スケールと頻度を考慮

□自己由来の細胞・組織を用いたATMP: 個々の患者向けのオーダーメイドである…が、

一定の標準化された製造工程で、工業的(大規模)に製造される場合には、患者毎に互いに別個の製品とはならず、反復的製造と見なされる(=中央審査の対象となる) [EC Consultation Paper 04 May 2005]



フランスでのATMPの解釈

| | ATMP | Non-ATMP |
|-----------------------|--|--|
| EUの枠組み | 「ATMP規制」準拠 EU中央審査 | 「組織細胞指令」準拠 国内審査 |
| 製品カテゴリー | 医薬品 | 「細胞調製品(Cell Preparation)」 「組織加工品(Tissue Process)」 |
| 管轄 | AFSSAPS | AFSSAPS |
| 開発者 | 製薬企業 AFSSAPSの審査 | 非製薬企業・細胞／組織バンク等 AFSSAPSの審査 |
| GMP | 欧州cGMP ATMP向けGMP | 一定の基準(cGMPよりも緩い) +Dir.2006/86/EC |
| 申請書類 | CTDフォーマット とEMAテクニカルGL | CTDフォーマット とEMAテクニカルGLとを準用 |
| 有効性評価 | 販売承認を受ける臨床適用については GCP準拠で有効性を示すことが必須 | 「豊富な使用経験」 GCPは要求されない(ケース・バイ・ケース) |
| ビジランス | 既定のビジランス | バイオビジランス実施が必須 |
| 有効性と安全性の 長期フォローアップ | 必須 | 法的規定なし |

「ATMPなのか、それともヒトの細胞なのか、それとも組織なのかということは、どの市場を志向するかによって決まる」

J.H.トロバン (2010年8月25日 第9回再生医療における制度的枠組みに関する検討会議事録)

自己由来培養細胞は



話題② 「医療行為か製品か」

EDITORIAL

VOLUME 16 | NUMBER 5 | MAY 2010 NATURE MEDICINE

Regulators must step up stem cell oversight

A growing number of clinics are offering cell therapies that remain untested in rigorous clinical trials. Although the scientific community has chided the use of unproven treatments, we need less talk and more action in regulating stem cell therapies.



The Centeno-Schultz Clinic (コロラド州)

「二重盲検比較試験なし」、「規制当局の承認なし」のまま、

関節障害に対する自己由来培養骨髄幹細胞注入療法を実施

…彼らの主張

「単一州内での医療行為であり、連邦政府(FDA)の規制は受けない。INDもBLAも必要ない」



2010年8月に地裁に差し止め請求



✓「『最低限以上の加工』を施した細胞は生物製剤としてFDAの規制を受ける」(PHS Act)

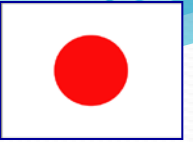
✓クリニックはGMPに準拠しておらず、安全性・有効性の証明もない



まとめ(1)

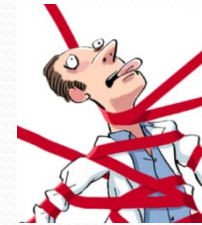
<米国・欧州>

- 「商業的／非商業的臨床試験の区別なし」や「ICH-GCP準拠の原則」にも、
マイナス面がある(特に非商業的試験に)
- 研究費・インフラの充実と同時に、「患者目線」からの「別の道」も用意
(ただしその安全性情報はパブリックドメインが集約＝”Public Health”)
- 自己由来培養細胞は「医療行為」か「医療製品」という議論は海外でもある
(安全性・有効性が立証されていない医療の蔓延危惧
＝客観的な有効性、安全性の評価がなされることは必須)



まとめ(2) 私見

- 日本の研究開発環境をより整備することは勿論重要
- 日本は欧米とは研究開発環境(インフラ・研究費・人員)が大きく異なるという現状認識も重要
 - 欧米の規制制度の表層的コピーでは臨床研究の機能不全の危険性



- 各国も総論的には基準に従う
 - …ただし自国の事となると、かなり柔軟に解釈・運用し、患者のアクセスもある程度確保(「規制目線」と「患者目線」のバランスに常に配慮)
 - 国際規制動向を参考にするのは重要だが、盲目的に従うのではなく、**日本の開発環境に合った独自の対応(バランスのとり方)が必要**
(例: ヒト幹臨床研究での有効性・安全性データの治験での合理的活用法の開発)

ヒト(自己・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(案)

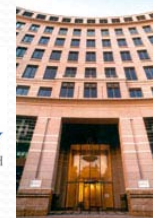
はじめに(抜粋)

「・・・FIMに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認の際には、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、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、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない「患者が新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」との「リスクの大小」を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で「患者の自己決定権」に委ねるという視点を持つことも重要である。」

謝辞



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Paul-Ehrlich-Institut



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé



- 多くの貴重な御助言を下さいました各規制当局の職員・関係者の皆様方と
- 発表の機会を下さいました本フォーラム代表世話人・早川堯夫先生に

この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

ご清聴ありがとうございました

Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所

遺伝子細胞医薬部 第2室(細胞治療薬担当)

E-mail: yoji@nihs.go.jp