



平成27年3月17日

京阪神連携シンポジウム「関西の医療開発の展望とレギュラトリーサイエンス研究への取組」

革新的医薬品等の品質と安全性を確保するためのレギュラトリーサイエンス

—新しい製品が乗り越えなければならない新しい課題—

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長

大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス講座 招へい教授

佐藤 陽治

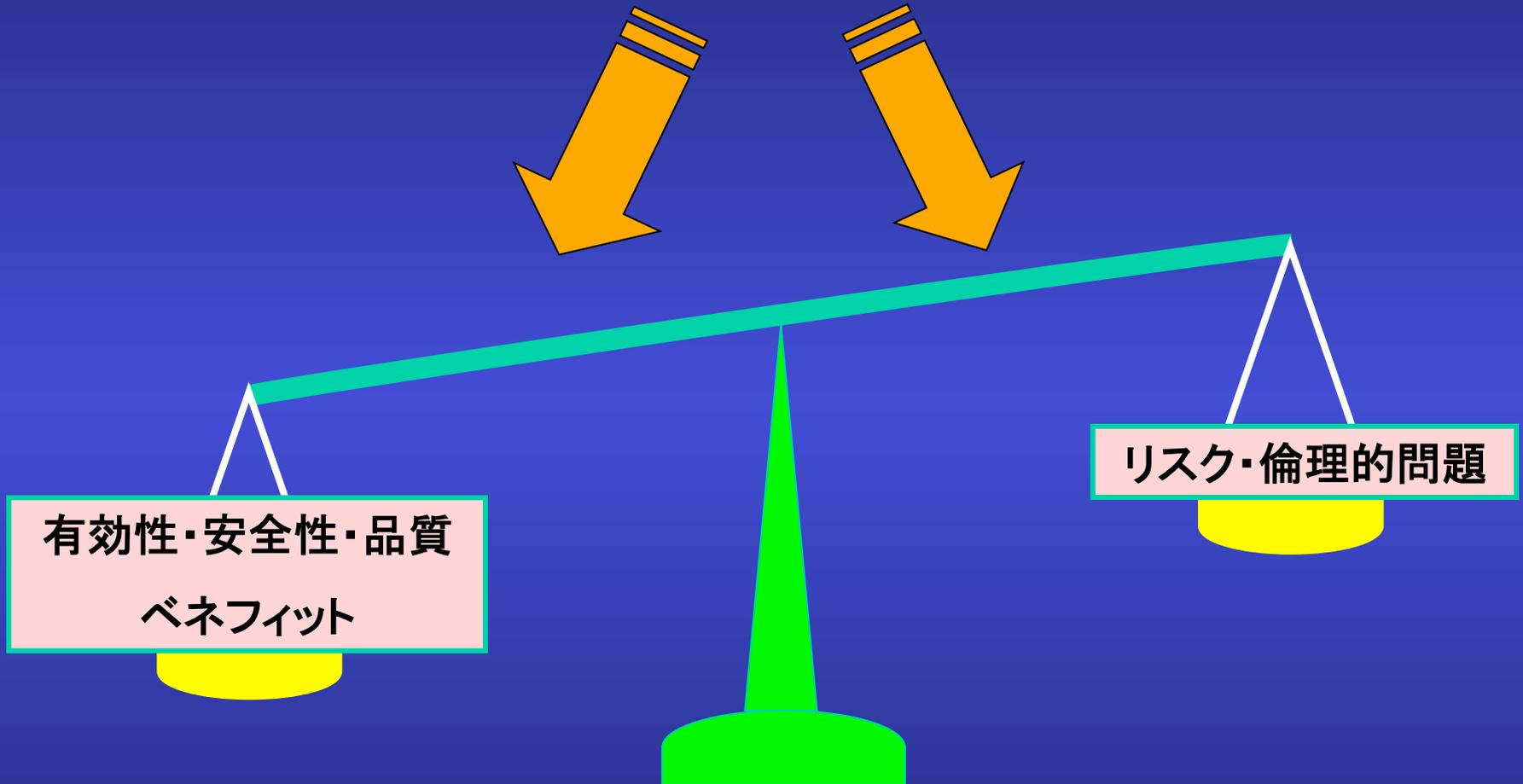
本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所  
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

# 医薬品等の安全性

- 医薬品等には「薬機法(改正薬事法)」の規制
- 医薬品等の開発に薬事制度はなぜ必要なのか？
  - － 市場における製品の  
「有効性」「安全性」「品質」の確保

そのためには・・・

# 科学的根拠



有効性・安全性・品質  
ベネフィット

リスク・倫理的問題



# 「レギュラトリーサイエンス」の提唱 (1987年)

『科学技術の進歩を、真に人と社会に役立つ、  
最も望ましい姿に調整(レギュレート)するための、  
予測・評価・判断の科学』



内山 充  
国立衛研第21代所長(現名誉所長)

[http://www.cabrain.net/news/  
regist.do;jsessionid=3EF584CDFF4ECA4FCE1F92  
F2E1FB67BC](http://www.cabrain.net/news/regist.do;jsessionid=3EF584CDFF4ECA4FCE1F92F2E1FB67BC)

(妥当性)評価科学, 行政科学, 安全科学



第4期 科学技術基本計画(平成23年8月19日, 閣議決定)

# 「レギュラトリーサイエンス」の定義

『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、  
根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、  
科学技術の成果を人と社会との調和の上で  
最も望ましい姿に調整するための科学』



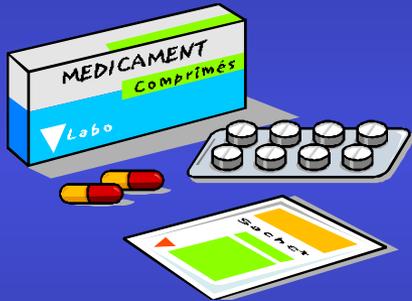
# “Regulatory Science”

...is the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance of all FDA-regulated products.

FDAが所管するあらゆる製品に関し、その安全性、有効性、品質、性能を評価するための新しい手段、標準、手法を開発する科学

# 「レギュラトリーサイエンス」の対象

安全性について社会的関心が高い領域



薬



食品



環境



原子力

# 医薬品等のレギュラトリーサイエンス の対象(開発段階別)

- ◆ 前臨床の安全性・有効性・品質
- ◆ 臨床試験のデザインとデータ解析
- ◆ 市販後調査の解析(安全性、使用法最適化)
- ◆ 保健衛生政策

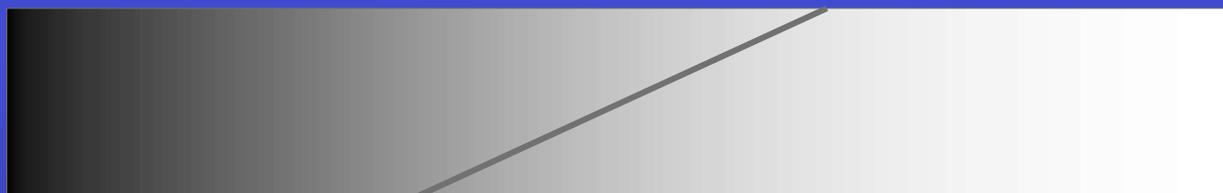
# 「レギュラトリーサイエンス」の視点

有効性

安全性

品質

Regulatory Science



グレーゾーンのどこに線を引くか？

科学的根拠の提示

合理性の提示

患者・消費者・住民を意識した時から始まる

# 「規制」は開発を妨害するか？

## 新規医薬品等の承認における課題

- 有効性・安全性
- 有効性・安全性を確保するための品質のあり方
- 品質を確保するための規格設定

ルールがなければ、何をどこまで示せば十分なのか、開発側にも審査員にも分からない

「ルールなくして製品なし」

# 「規制」はだれが作るのか？

## 革新的医薬品等に関する規制は 「官」だけでは作れない

- 産学官+医&患の連携  
具体的問題に関しては現場・開発者の方が審査側より進んでいることが多い
- 国際協調も必要           （製品の国際的展開を視野）
- 科学的&オープンな議論  
⇒ 一緒にルールを考える（学会・フォーラム等）

# 革新的医薬品等の レギュラトリーサイエンス

<重要>

オープンにサイエンティフィックな  
議論を早い段階からはじめること

- 一緒に原則 (principle) を考える
- 一緒に考え方 (paradigm) を考える
- 一緒にルールを決める

# 新しいタイプの製品

(例)

- ◆ 核酸医薬品
- ◆ 遺伝子治療製品
- ◆ 細胞加工製品  
(iPS細胞加工製品, 体細胞加工製品)
- ◆ 複合製品  
(医薬品の要素+医療機器の要素)
- ◆ ナノマテリアル
- ◆ 革新的医療機器  
(手術支援ロボット&ソフトウェア)

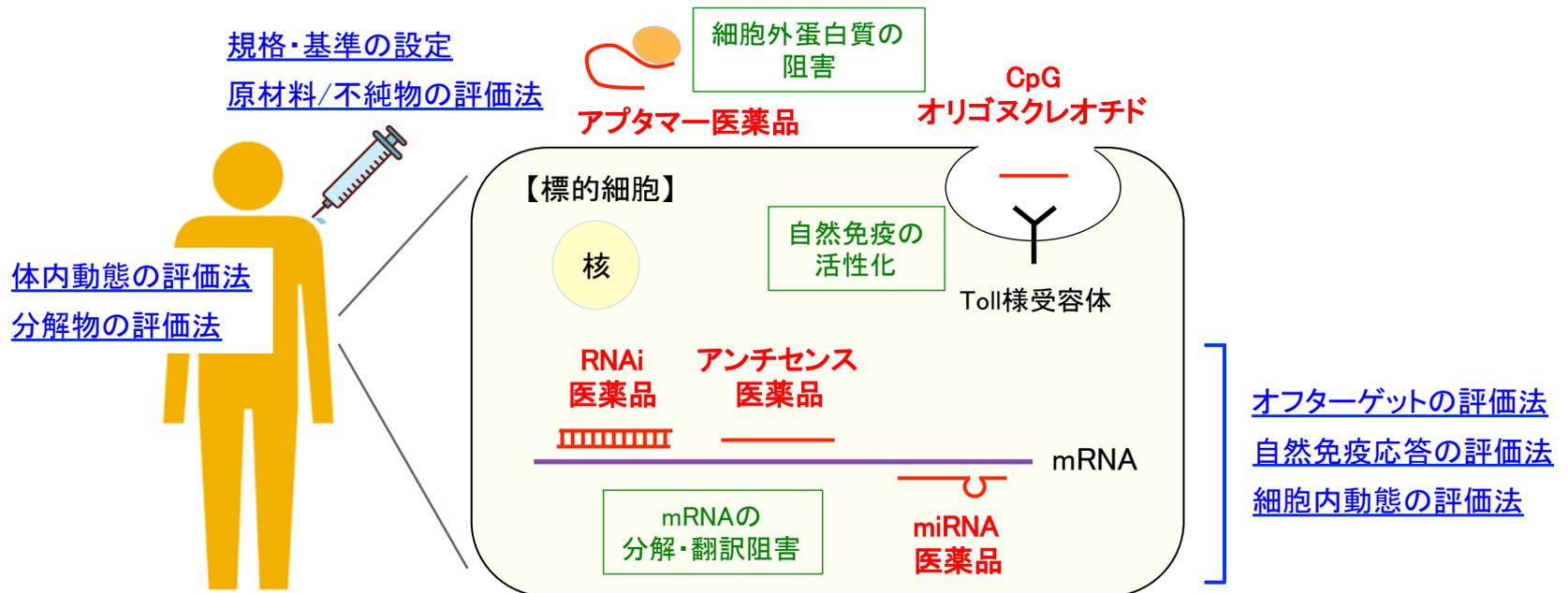
再生医療等製品

# 新たな製品の例 「核酸医薬品」



## 『核酸医薬品』

RNAやDNAで構成された、新しい作用機序を持つ次世代医薬品



# 核酸医薬品の特徴

- 分子構造
  - ヌクレオチド\*を基本骨格(\*天然型または化学修飾型)
    - ⇔ バイオ医薬品・・・アミノ酸を基本骨格
    - ⇔ 低分子医薬品
- サイズ
  - マクジエン:約5kDa( PEG部~4kDa+オリゴ部~1kDa) =複雑な構造  
(参考:インスリン単量体:5.8kDa)
- 製造
  - 化学合成 = 低分子医薬品
  - 分子構造上不均一なものとして合成される・・・バイオ医薬品に類似、精製が重要
  - 分析法も重要
- 作用様式:
  - アプタマー・・・標的タンパク質に結合・・・抗体医薬に類似
  - アンチセンス/siRNA/デコイオリゴ/リボザイム・・・細胞膜を通過し、細胞内の標的に結合

# 核酸医薬品の利点と実用化への主な課題

## 利点

- mRNAの特異的配列など、従来の医薬品とは全く異なる創薬標的を持ち、特異性が高い
- 核酸工場で人工的に合成でき、生物製剤などと比較して、規格化、品質管理、生産が行いやすいと予想される

## 課題

- 核酸は血液中では短時間で分解され、組織・細胞移行性がないため、現在は局所投与が主
- 化学修飾や細胞膜透過配列の付加、リポソーム封入などのDDSが重要
- Off-target効果(目的以外の非特異的な遺伝子の発現抑制)
- インターフェロン応答による副作用

# 核酸医薬品の安全性評価における留意点

- 毒性評価

- On-target効果による毒性(配列依存的、標的分子に由来)
- Off-target効果による毒性(配列依存的、標的分子以外に由来)
- 非特異的毒性(非特異的結合に由来)
- DDSに由来する毒性
- 代謝分解物の毒性(特に修飾型オリゴヌクレオチドの場合)

- 試験系開発

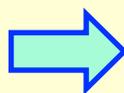
- ヒト由来の細胞・組織を用いた試験系
- 動物由来の細胞・組織を用いた試験系とその外挿性

## 非臨床安全性評価(1)

# On-target効果による毒性

標的配列 (用いる動物種 vs. ヒト)	On-target毒性	
相同性あり(and 発現あり)	評価可能	
相同性なし(or 発現なし)	そのままでは 評価不可能	

● サロゲートヌクレオチド配列(用いる動物種の標的分子に特異的な部分配列)を利用

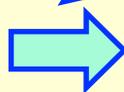


● 臨床用の核酸医薬品そのものの評価ではない

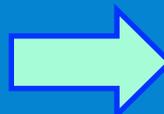
● ヒト型遺伝子を導入したTG動物を利用



● Off-target効果の評価は困難



試験目的の明確化／試験の能力と限界の理解



試験法の妥当性考察

## 非臨床安全性評価(2)

# Off-target効果による毒性

標的配列 (用いる動物種 vs. ヒト)		Off-target毒性
相同性あり (and 発現あり)		ヒトに外挿可能？
相同性なし (or 発現なし)		

ヒト細胞を用いた *in vitro* での検討

動物を用いた *in vivo* での検討

遺伝子相同性検索  
マイクロアレイ解析  
パスウェイ解析 etc.



目的外2次標的の評価・同定

# 非臨床安全性評価(3)

## その他の毒性

- 非特異的毒性

- (例1) TLRとの結合による自然免疫系活性化

- 形質細胞様樹状細胞でのIFN $\alpha$ 産生誘導などで評価
    - 分子設計による予測・対策

- (例2) 非特異的タンパク質結合

- 親和性・特異性の評価
    - 低親和性タンパク質でも高発現のものには注意

- DDSに由来する毒性

- DDS単独の毒性評価が必要

- 血中滞留や効果の持続など、薬物動態を考慮 (蓄積  $\Rightarrow$  遅発毒性)

- 代謝分解物の毒性

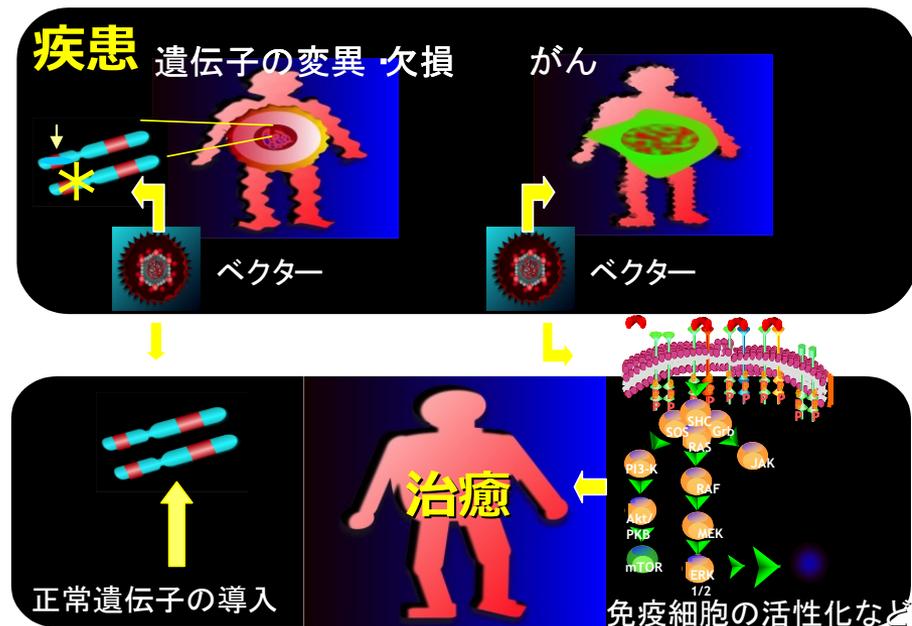
- 特に修飾型オリゴヌクレオチドの場合

- 患者のDNA/RNAに取り込まれる可能性
    - 代謝拮抗作用の可能性

# 新たな製品の例 「遺伝子治療製品」

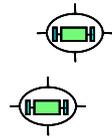
## 「遺伝子治療」とは

- 遺伝子または遺伝子を導入した細胞を患者の体内に投与することにより疾患を治療する実験的先端医療
- 遺伝子の変異、欠損が原因となっている疾患の原因遺伝子について正常遺伝子の導入により元の機能を取り戻すことで病気を治療する
- 病気の原因遺伝子とは直接関係がないが、他の遺伝子の導入により体内で治療用タンパク質を発現させることで治療効果が期待されるものについても遺伝子治療の研究が行われている



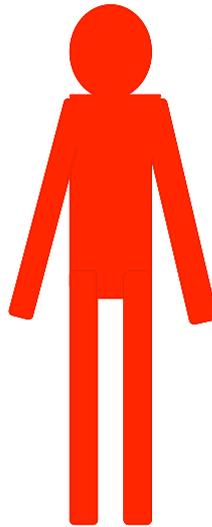
# 遺伝子治療の方法

## 遺伝子治療製品(ベクター)の直接投与



直接投与

皮内  
筋肉内  
臓器内  
腫瘍内など



## 遺伝子導入細胞の投与

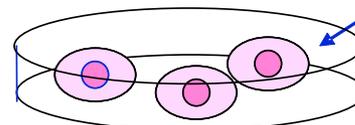
採血、骨髄穿刺、生検などにより  
目的細胞を取り出す



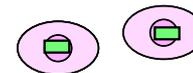
目的細胞

体外培養、増幅

ベクターによる遺伝子導入



投与



遺伝子導入細胞

ベクター:細胞へ遺伝子を導入する際の運び屋

# 遺伝子治療の対象疾患

重篤な遺伝性疾患、がんその他の生命を脅かす疾患又は身体の機能を著しく損なう疾患

先天性遺伝子疾患(単一遺伝子疾患)

ADA欠損症、X-SCID、血友病、筋ジストロフィーなど

がん

肺がん、腎がん、前立腺がん、食道がん、脳腫瘍、黒色腫など

末梢性血管疾患

閉塞性動脈硬化症など

虚血性心疾患

狭心症、心筋梗塞など

神経変性疾患

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症(ALS)など

ウイルス感染症

HIV、B型・C型肝炎ウイルスなど

生活習慣病、慢性疾患

糖尿病、関節リウマチなど

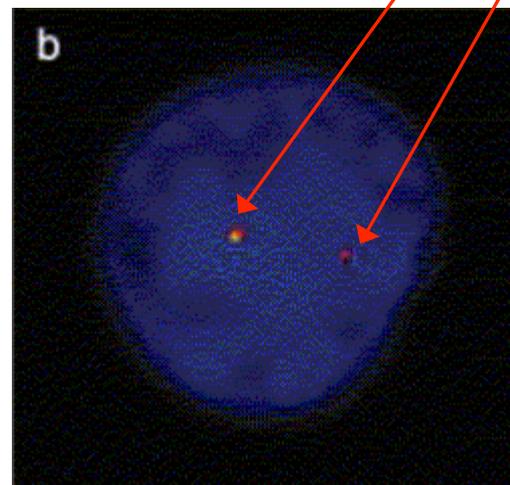
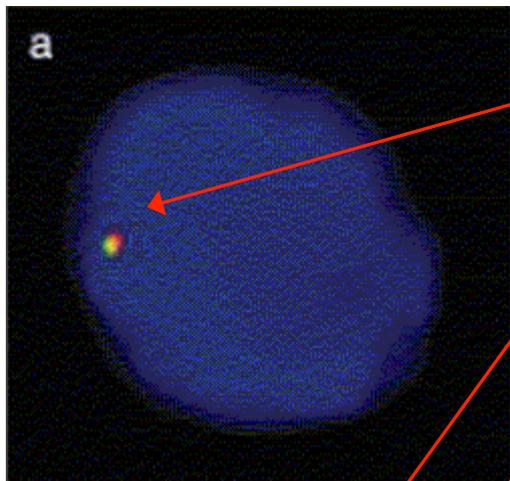
# 遺伝子治療の光と影

## 成功例

- X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する造血幹細胞遺伝子治療(レトロウイルスベクターでIL-2R $\alpha$ と $\gamma$ 鎖を導入)により10人中9人に著効
- また、アデノシンデアミナーゼ欠損症(ADA-SCID)に有効
- 慢性肉芽腫(CGD:重篤な感染症を起こす好中球異常)の遺伝子治療で極めて有望な結果

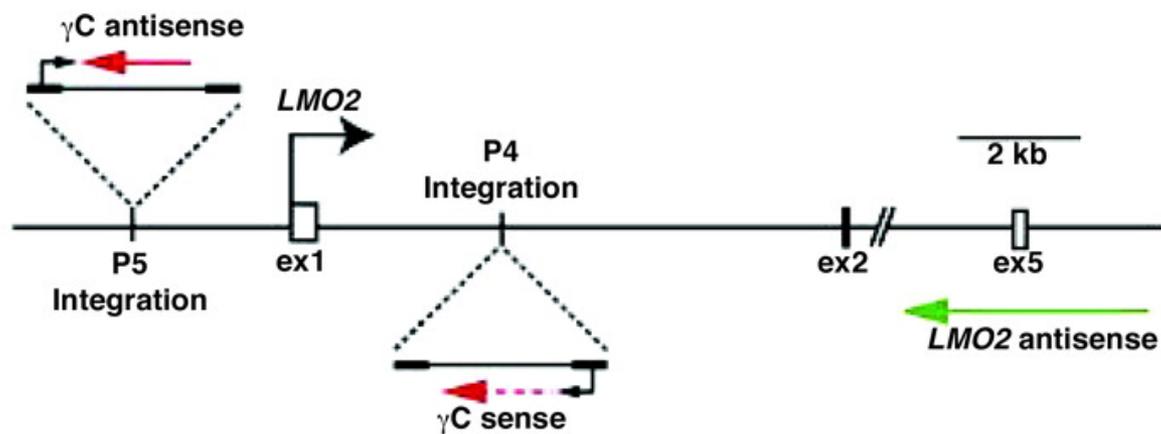
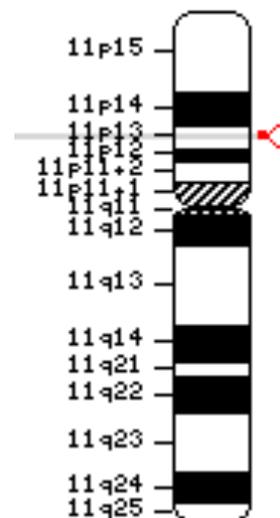
## 重篤な副作用の発現

- 1999年 アデノウイルスベクターの投与による異常免疫反応により死亡  
(米・ペンシルベニア大)
- 2002年 レトロウイルスベクターによるX-SCID遺伝子治療で遺伝子の染色体挿入が原因となり3名にT細胞白血病様症状が発症  
(仏・ネッカー病院)  
[2007年現在、治療効果のあった9名中4名が発症、うち1名は白血病で死亡]



赤: 導入した遺伝子

緑: LMO2  
発がん遺伝子





[http://news.bbcimg.co.uk/media/images/55792000/jpg/\\_55792800\\_jex\\_22601\\_de57.jpg](http://news.bbcimg.co.uk/media/images/55792000/jpg/_55792800_jex_22601_de57.jpg)



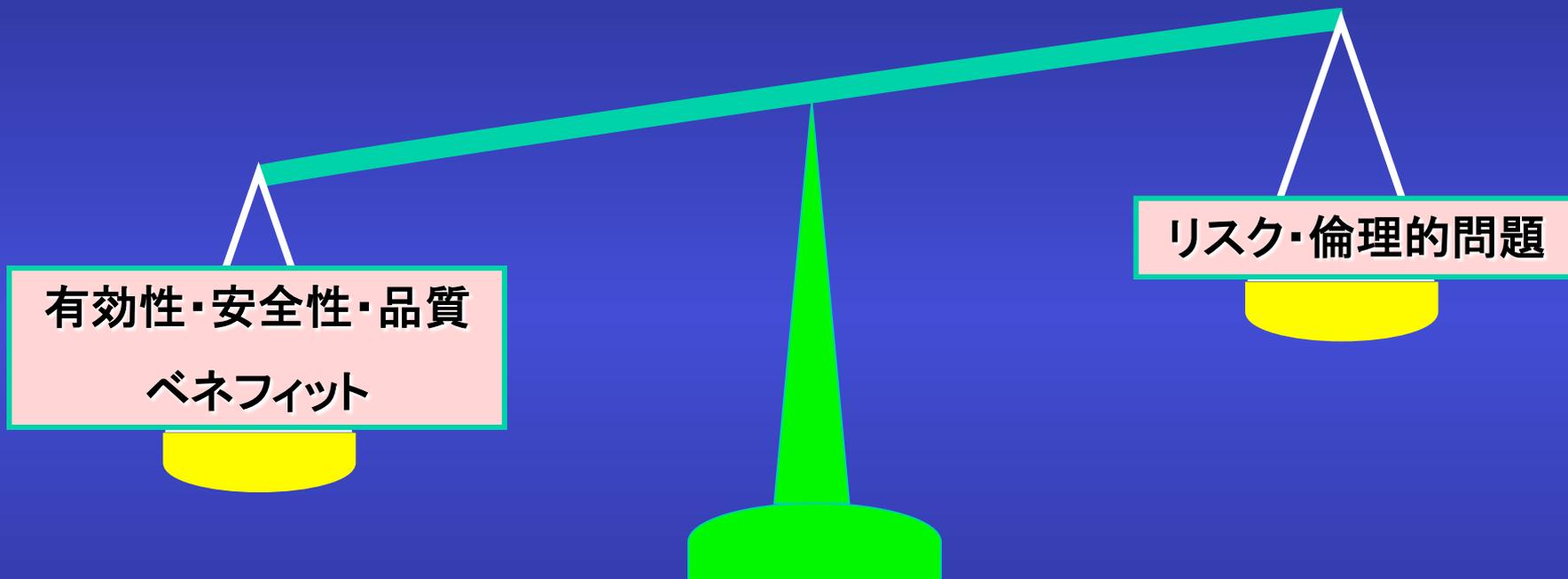
[http://www.cc.nih.gov/about/news/ newsletter/2007/dec07/newsletter.html](http://www.cc.nih.gov/about/news/newsletter/2007/dec07/newsletter.html)



<http://discovermagazine.com/2009/sep/02-second-coming-of-gene-therapy>



<http://news.sciencemag.org/2005/03/committee-wants-tighter-controls-gene-therapy>



# 遺伝子治療による白血病発症を受けた 日米欧の対応

## 日米欧の遺伝子治療の専門家グループによる安全性評価

- 重症免疫不全症等の治療における遺伝子治療の有用性を確認
- 骨髄移植等の治療が行えない患者に限定
- 患者へのインフォームドコンセントの強化
- より安全なベクターの開発を推奨

# 遺伝子治療の発展・実用化に必要なこと

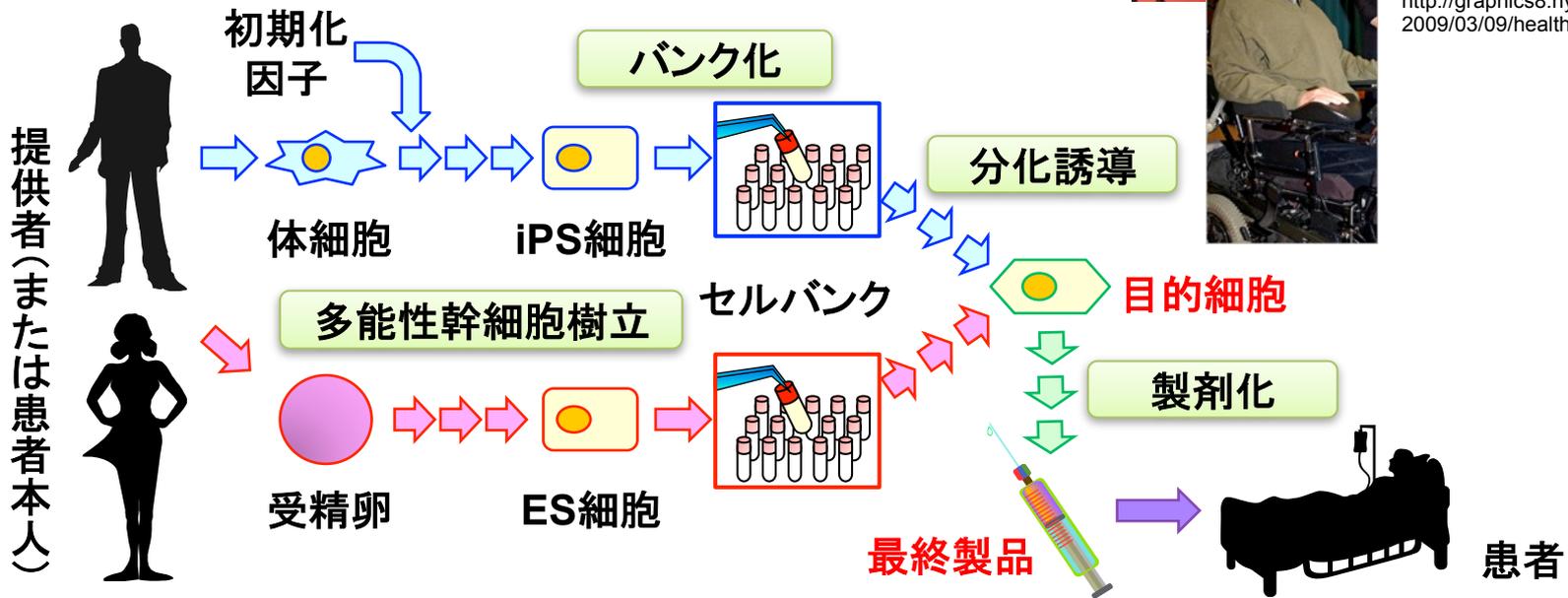
- より有効で安全な遺伝子治療用ベクターの開発
- 病因、病態の解明(疾患関連遺伝子の解明)
- 導入遺伝子、標的細胞の選択
- 遺伝子治療薬の品質・安全性評価法の開発
- 有効性、安全性評価に用いるモデル動物等の開発

# 遺伝子治療製品のレギュラトリーサイエンス

- 染色体への遺伝子導入による遺伝子の破壊や発がん遺伝子の活性化、発がんの可能性
- 非増殖ウイルスベクターが増殖性を獲得する可能性
- 生殖細胞への遺伝子導入の可能性
- ウイルスベクターの体外への排出とモニタリング
- 治療を受けた患者の長期フォローアップのありかた

# 新たな製品の例 「ヒトES/iPS細胞加工製品」

新しい治療法を待望する患者  
再生医療・細胞治療の熾烈な開発競争



[http://i151.photobucket.com/albums/s129/Nast\\_Enola/Christopher-Reeve-as-Superman-Photo.jpg](http://i151.photobucket.com/albums/s129/Nast_Enola/Christopher-Reeve-as-Superman-Photo.jpg)



[http://graphics8.nytimes.com/images/2009/03/09/health/reeve\\_190.jpg](http://graphics8.nytimes.com/images/2009/03/09/health/reeve_190.jpg)

既存の安全性関連指針・評価法では対処できないケースが多い  
(新しいタイプの細胞だから)

## 課題

- ①がん化リスクの評価・抑制を行うための技術
- ②原材料細胞や最終製品の均一性・同等性の評価と確保
- ③意図しない有害な組織形成・体内動態の評価
- ④有害な免疫反応をの評価・低減を行うための技術 他

# 「幹細胞(Stem Cell)」とは？

・・・細胞があまり増えない臓器（例えば心臓や、すい臓・脳）の細胞などは治療に必要なだけの生きた細胞を実際に手に入れるの簡単ではない

「体の外（試験管の中など）で増やせないのか？」

⇒心臓やすい臓・脳などに成熟する前の細胞（未分化の細胞）は増やすことができる。

## 「幹細胞」

- ①分裂して自分自身をコピーする「自己複製能力」と
- ②様々な細胞へと変化する「分化能力」を併せ持つ
- ③「未分化な細胞」

# 幹細胞の種類

## 1) 胚性幹細胞 (ES細胞)

発生初期の胚（胚盤胞）の内部細胞塊から得られる未分化細胞。体を構成する全ての細胞に分化可能。

## 2) 体性幹細胞

成体内の組織に存在する幹細胞。一定の限られた種類の細胞に分化可能。

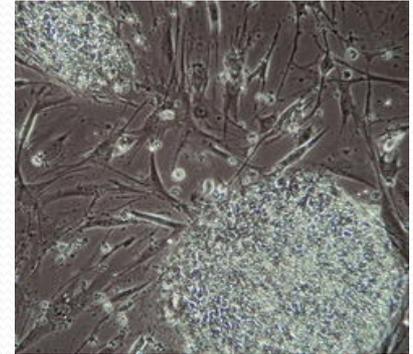
## [3) 前駆細胞 ]

未分化な細胞だが、幹細胞よりは分化が進んだ細胞。分化する方向、すなわち細胞が最終的に獲得する機能や性質（細胞の種類）は既に大方決定されている。

## 4) 人工多能性幹細胞 (iPS細胞, 2007年京大・山中ら)

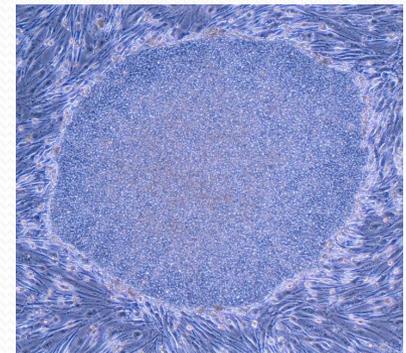
既に分化した細胞を人為的に初期化して得られる未分化細胞。

ES細胞とほぼ同じ分化能を示す。



ヒトES細胞

([www.physorg.com/news9493.html](http://www.physorg.com/news9493.html))



ヒトiPS細胞

(<http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/rc02/research080211jp-eng.html>)

# ES細胞を用いた再生医療・細胞治療の問題

- 1) ES細胞はヒトの胚を壊して取り出したものからつくる⇒「倫理的問題」
- 2) ES細胞は他人由来の細胞 ⇒「拒絶反応」「ウイルス安全性」の問題
- 3) ES細胞の移植後に「腫瘍が形成される可能性」がある
- 4) ES細胞は「クローン技術」が応用可能な点も注意
- 5) 目的とする細胞種への「効率的な分化誘導方法の開発が必要」

ES細胞を実際に再生医療・細胞治療に使うには、  
これらの問題を克服する必要がある



CNN.com

## First U.S. stem cells transplanted into spinal cord

By **Miriam Falco**, CNN Medical News Managing Editor  
January 21, 2010 11:35 a.m. EST



Stem cells like these were injected into the spine of an ALS patient.

**ATLANTA, Georgia (CNN)** -- For the first time in the United States, stem cells have been directly injected into the spinal cord of a patient, researchers announced Thursday.

Doctors injected stem cells from 8-week-old fetal tissue into the spine of a man in his early 60s who has advanced ALS, or amyotrophic lateral sclerosis. It was part of a clinical trial designed to determine whether it is safe to inject stem cells into the spinal cord and whether the cells themselves are safe.

ALS is a fatal neurodegenerative disease that causes the deterioration of specific nerve cells in the brain and spinal cord called motor neurons, which control muscle movement. About 30,000 Americans have ALS at any given time, according to the ALS Association.

There is no cure for ALS, which is better known as Lou Gehrig's disease, named after the New York Yankees' first baseman and Hall of Famer who retired from baseball in the 1930s after being diagnosed with the disease.

ヒトES細胞由来のオリゴデンドロサイトによる筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療の臨床試験開始\*  
(米国Geron社) \*2011年11月に経済的理由で中止



Posted at 08:30 AM ET, 07/14/2011

## First patients treated in new human embryonic stem cell study

By [Rob Stein](#)



Researchers at UCLA treat the first patients in the second FDA-approved study evaluating therapy made from human embryonic stem cells. (Reed Hutchinson/UCLA)

Researchers have treated the first two patients in the second government-authorized attempt to evaluate a therapy created using human embryonic stem cells in the United States.

A team led by [Steven Schwartz](#) at UCLA administered about 50,000 cells Tuesday into one eye of a volunteer suffering from Stargardt Macular Dystrophy, a progressive form of blindness that usually begins in childhood, and another with Dry Age-Related Macular Degeneration, the leading cause of blindness in the developed world, [Advanced Cell Technology](#), which is sponsoring the study, announced Thursday.

**ヒトES細胞由来の網膜色素上皮細胞による網膜疾患治療の臨床試験開始  
(米国Advanced Cell Technology社)**



www.thelancet.com Published online January 23, 2012

## Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report

Steven D Schwartz, Jean-Pierre Hubschman, Gad Heilwell, Valentina Franco-Cardenas, Carolyn K Pan, Rosaleen M Ostrick, Edmund Mickunas, Roger Gay, Irina Klimanskaya, Robert Lanza

### Summary

**Background** It has been 13 years since the discovery of human embryonic stem cells (hESCs). Our report provides the first description of hESC-derived cells transplanted into human patients.

The New York Times

## Stem Cell Treatment for Eye Diseases Shows Promise

By ANDREW POLLACK

Published: January 23, 2012

LOS ANGELES — A treatment for eye diseases that is derived from human embryonic [stem cells](#) might have improved the vision of two patients, bolstering the beleaguered field, researchers reported Monday.

 RECOMMEND

 TWITTER

 LINKEDIN

 SIGN IN TO E-



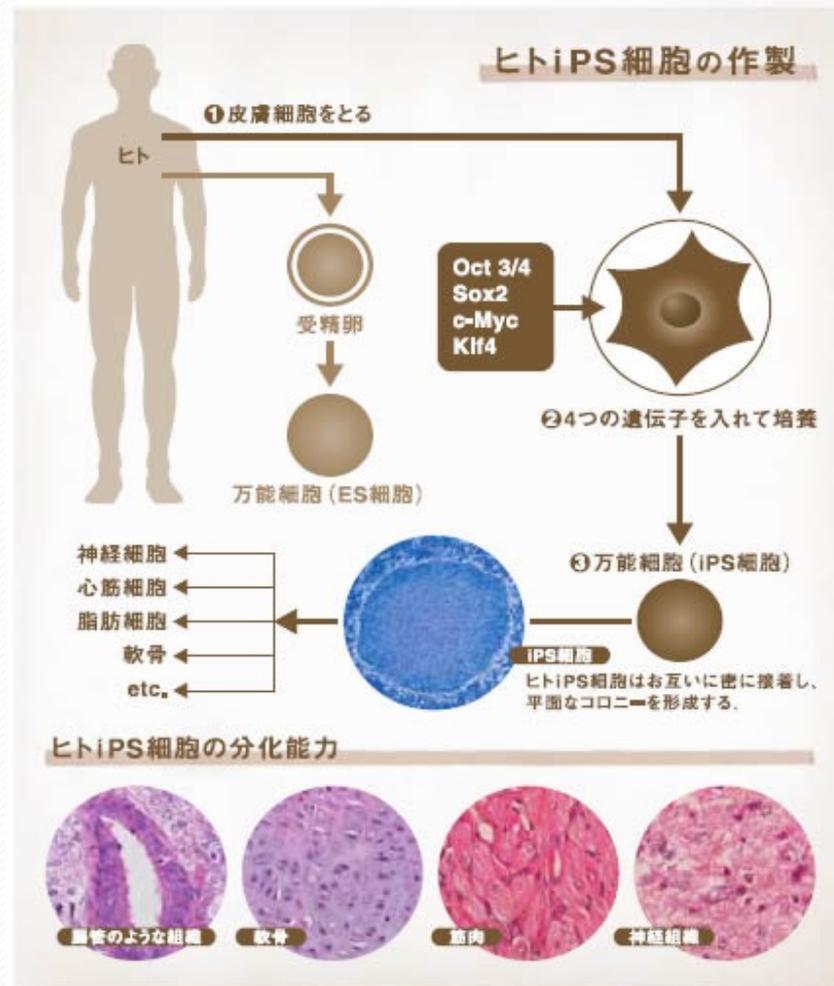
<http://saypeople.com/2012/01/23/embryonic-stem-cells-successfully-used-in-the-treatment-of-blindness/#axzz1rYbrQ28c>

ヒトES細胞由来の網膜色素上皮細胞による網膜疾患治療臨床試験中間報告  
(米国Advanced Cell Technology社, 2012年1月)

# iPS細胞(人工多能性幹細胞)



山中伸弥  
京都大学  
iPS細胞研究所長



# iPS細胞を用いた再生医療・細胞治療 (ES細胞との比較)

- 1) ES細胞はヒトの胚を壊して取り出したものからつくる ⇒ 「倫理的問題」  
⇔ iPS細胞はヒト体細胞から作成される
- 2) ES細胞は他人由来の細胞 ⇒ 「拒絶反応」「ウイルス安全性」の問題  
⇔ iPS細胞は自己の体細胞から作成できる
- 3) iPS細胞も移植後に「腫瘍が形成される可能性」がある
- 4) iPS細胞も「クローン技術」が応用可能な点に注意
- 5) ES細胞と同様、目的とする細胞種への「効率的な分化誘導方法の開発が必要」

倫理面・拒絶反応の面以外では、ES細胞と同様の問題がある

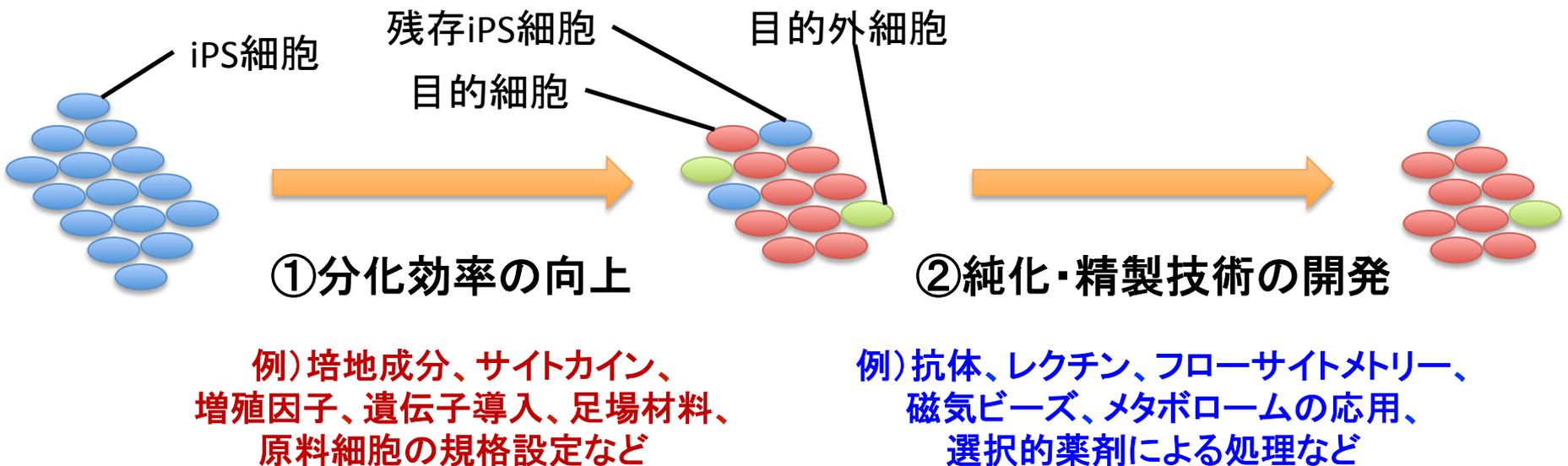
- 6) iPS細胞による再生医療＝遺伝子治療と細胞治療の「合わせ技」  
⇒ 「複合製品としての安全性評価」の必要性 → 新しい課題

臨床での実用化には、これらの課題を克服する必要がある

# ヒトES/iPS細胞加工製品の品質・安全性

- 未分化なES/iPS細胞には**腫瘍形成能(造腫瘍性)**があることから、**残存ES/iPS細胞**による造腫瘍性のリスクが存在する
- 加工に伴う**造腫瘍性形質転換細胞**の出現の可能性もある

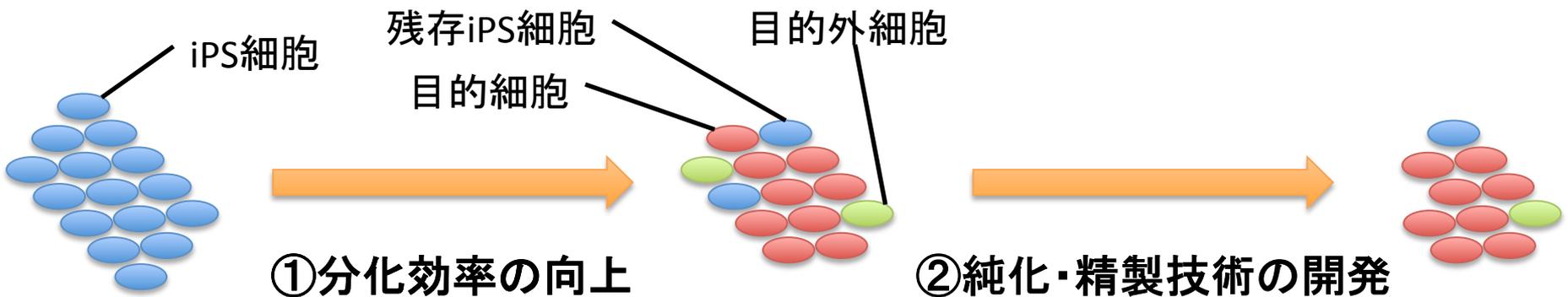
未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の残存・混入を防止する工夫が必要



# ヒトES/iPS細胞加工製品の品質・安全性

- 未分化なES/iPS細胞には**腫瘍形成能(造腫瘍性)**があることから、**残存ES/iPS細胞**による造腫瘍性のリスクが存在する
- 加工に伴う**造腫瘍性形質転換細胞**の出現の可能性もある

未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の残存・混入を防止する工夫が必要



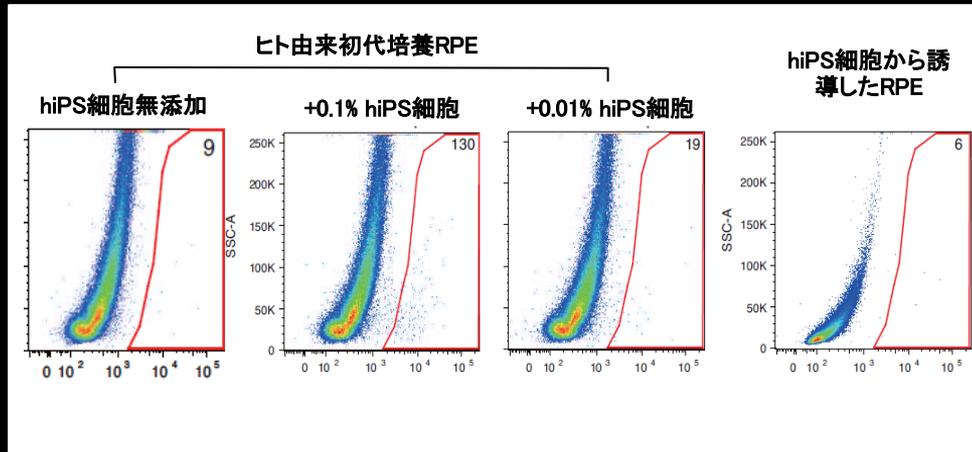
③製品の「実用化」には、未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の  
除去・残留を確認する試験法が不可欠

→ 未分化ES/iPS細胞・造腫瘍性細胞の高感度検出法の開発と評価



# ヒトiPS細胞由来の移植細胞に混入する 未分化細胞の検出方法の開発

未分化細胞マーカー分子に対する抗体による  
フローサイトメトリーによる評価



重度免疫不全動物への移植実験による評価

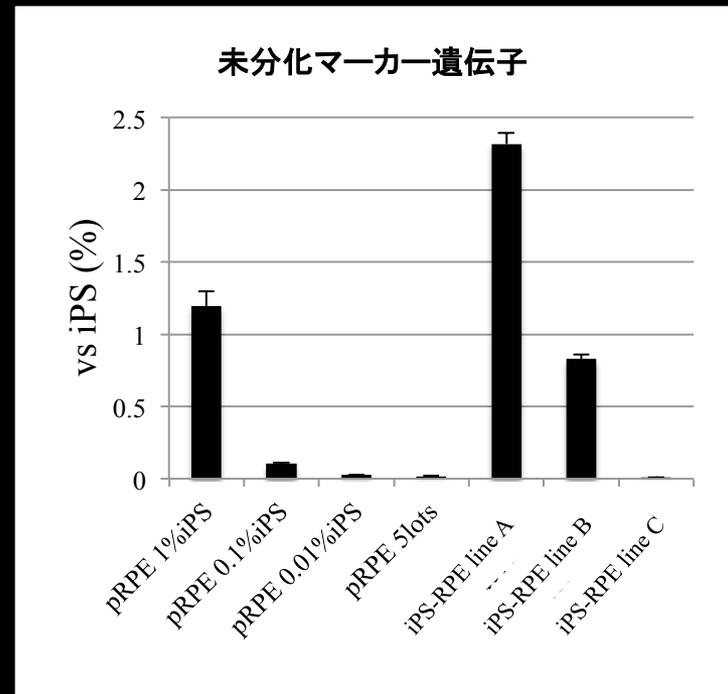


BALB/cAJcl-nu/nu  
(Nude)



NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Sug/Jic  
(NOG)

遺伝子発現解析による評価



▶ 正常細胞10<sup>5</sup>個に1個の割合でのiPS細胞残留も検出



# ヒトiPS細胞由来移植細胞の臨床研究開始

## iPSから網膜細胞 世界初の移植手術実施 神戸

ツイート 48

おすすめ 103

印刷



会見で笑顔を見せる高橋政代プロジェクトリーダー＝12日夜、神戸市中央区港島中町6（撮影・峰大二郎）

拡大

先端医療センター病院（神戸市中央区）と理化学研究所発生・再生科学総合研究センター（同）は12日午後、人工多能性幹細胞（iPS細胞）から網膜の細胞を作り、目の難病患者の網膜を再生させる臨床研究で、兵庫県内の70代女性に1例目の移植手術を実施した。iPS細胞から作った細胞が人の体に移植されるのは世界初。同病院は「患者の状態は安定し、成功と考えている」とし、今後は腫瘍ができないかなどの安全性や、視野の改善などの効果を検証する。

臨床研究は、目の奥にある網膜が傷んで視力が急激に落ち、失明の恐れもある「滲出（しんしゅつ）型加齢黄斑変性」の患者

神戸新聞(2014/9/12)



残存iPS細胞／造腫瘍性細胞の検出法の開発で貢献



# ヒトiPS細胞由来心筋細胞の臨床応用を目指して



開発者

研究者

規制・審査側

医療現場

„Es ist nicht genug zu wissen, man muß es auch anwenden; es ist nicht genug zu wollen, man muß es auch tun.“



知るだけでは十分でない、使わなければ  
やる気だけでは十分でない、実行しなければ

Johann Wolfgang von Goethe  
(1749-1832)

# Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部  
大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス講座

E-mail: [yoji@nihs.go.jp](mailto:yoji@nihs.go.jp)

「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2>

 @secpcell

