



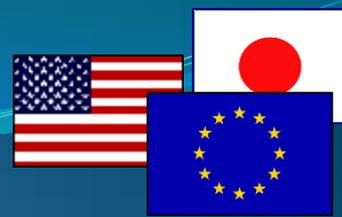
平成25年5月10日

日本バイオマテリアル学会2013年度第一回セミナー

## 再生医療・細胞治療の規制に関する国際比較

国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子細胞医薬部  
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ありません



## 0. 再生医療、細胞治療、細胞・組織加工製品

### I. 欧米の規制制度

### II. 欧米の実用化状況

### III. 欧米の「患者目線の制度」

# “再生医療”

[European Science Foundationの定義]

- 加齢、疾病、損傷、または先天的障害により組織・器官が失った機能を修復ないし置換することを目的に、機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

# “細胞治療”

[FDAの定義]

- 体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の細胞を投与することによってヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

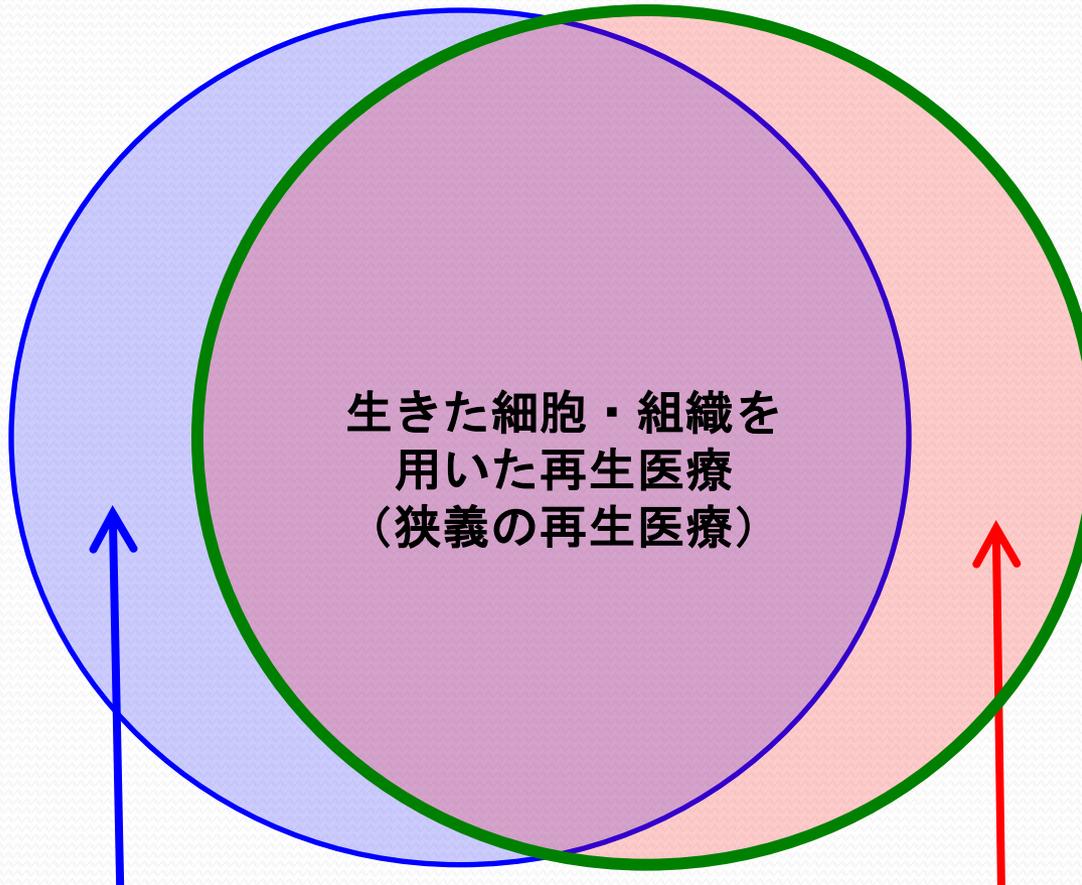
# “細胞・組織加工製品”

- 細胞または組織を加工することにより製造される、生細胞を含んだ医薬品または医療機器



再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy



細胞・組織加工製品  
(再生医療製品)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし

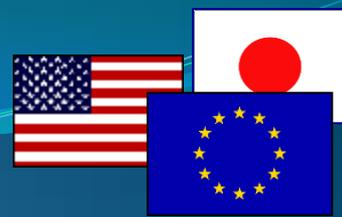
細胞・組織  
(輸血・移植)

細胞・組織利用製品(薬事) / 細胞調製品(ヒト幹)

生きた細胞・組織を用いた再生医療  
(狭義の再生医療)

生きた細胞を使わない再生医療  
(例：細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を  
活性化／分化させることによる組織再生)

臓器や組織の再生を目的としない細胞治療  
(例：がん細胞免疫療法)



## 0. 再生医療、細胞治療、細胞・組織加工製品

### I. 欧米の規制制度

### II. 欧米の実用化状況

### III. 欧米の「患者目線の制度」

# 欧米の再生医療規制機関

- 米国: FDA(米国食品医薬品局)…臨床試験・販売(製造)承認



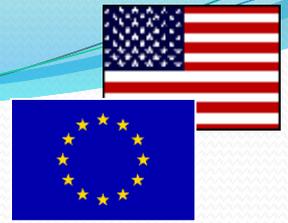
- EU: EMA(欧州医薬品庁)…中央審査による販売承認



- 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)
- 伊国: ISS(国立衛生研究所)・AIFA(イタリア医薬品庁)





# 規制のプリンシプル(原則) —リスクベースアプローチ—

- 米国 : Proposed approach to regulation of cellular and tissue-based products (FDA Docket Number 97N-0068)
- EU : 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)

## 「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

審査対象となる製品の臨床適用に関する様々なリスク、および品質・有効性・安全性に関する製品固有のリスク因子を同定し、その影響の度合いを科学的に評価(リスクプロファイリング)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

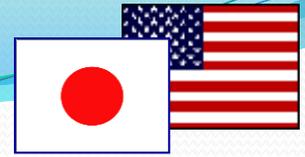
注: ここで言う「リスク」・・・ある目的(有効性・安全性など)の達成の阻害要因

## 細胞・組織加工製品の多様性(「自己由来」「皮膚」製品に限定)

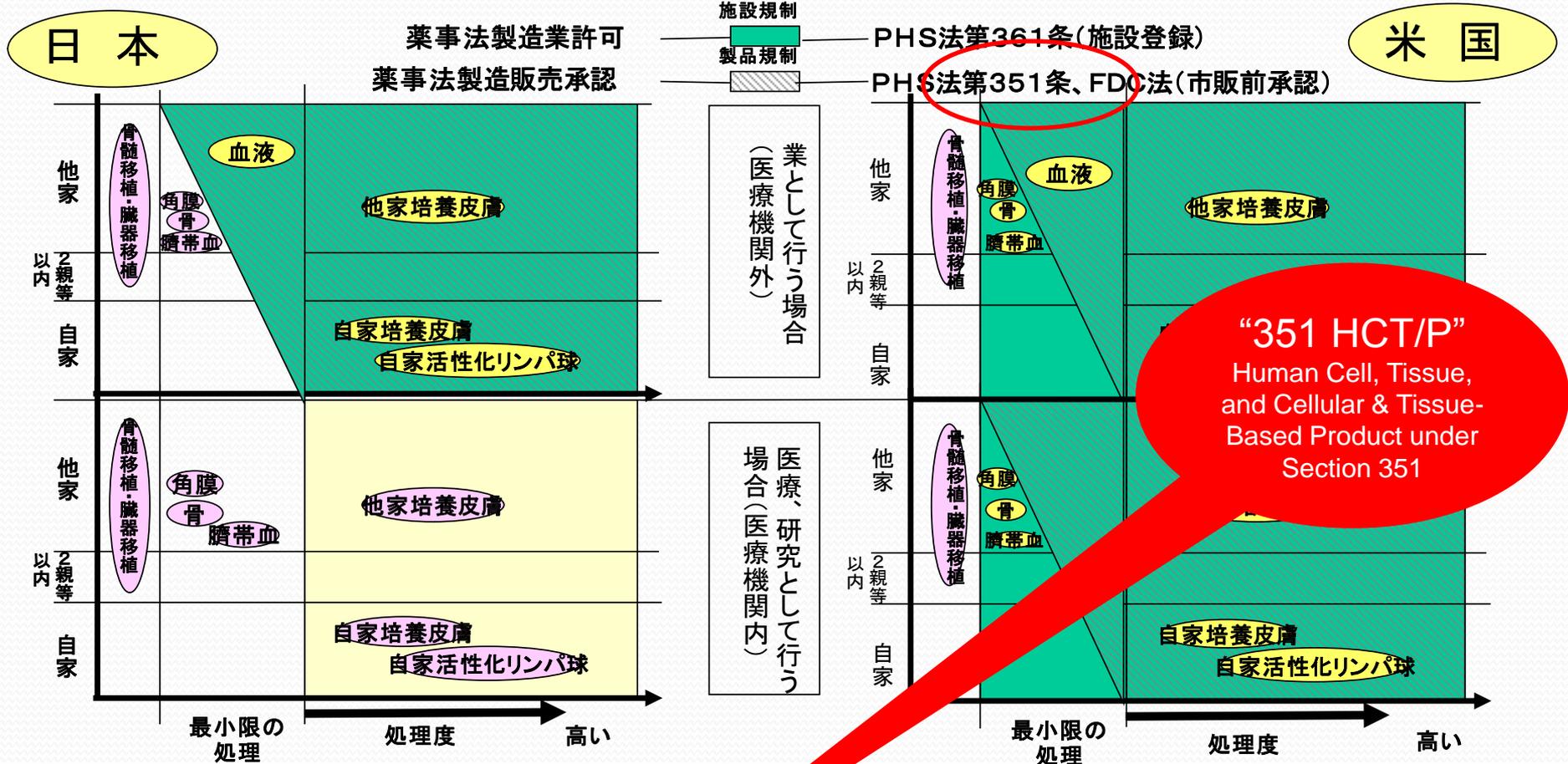
製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロンベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要



# 規制の日米比較



“351 HCT/P”  
Human Cell, Tissue, and Cellular & Tissue-Based Product under Section 351

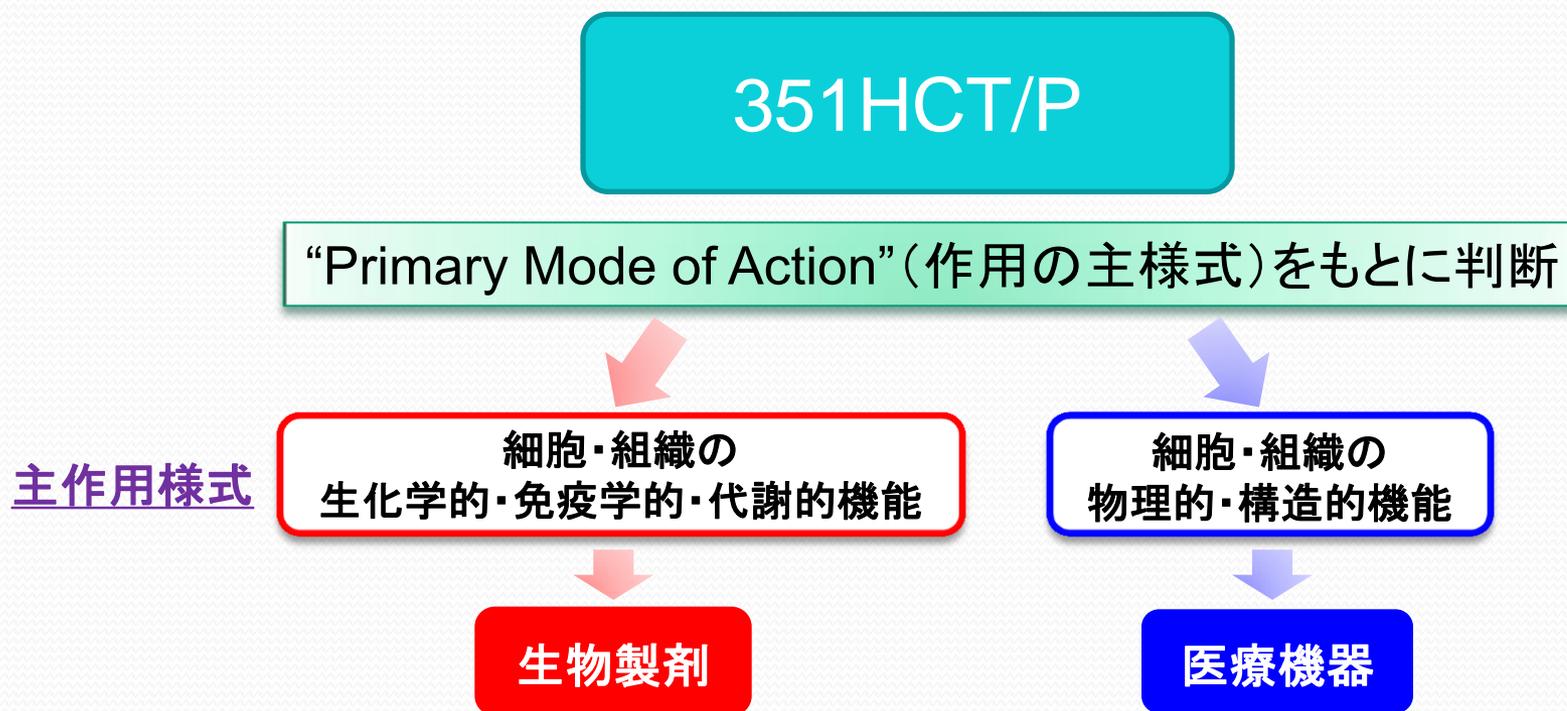
日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときの製造業許可が必要(医療、研究として行う場合は規制はない)。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品等として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

米国では、業として行う場合も、医療、研究として行う場合も、細胞・組織利用製品を扱う場合には全て同じ規制がかかっている。図の [製品規制] で示すとおり、すべての取扱い施設について登録が必要で、ドナーの適切な選択、品質管理が要求される。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどは、治験届が必要。市販する場合には、市販前承認が必要。



# 細胞・組織加工製品

## 351HCT/Pは、生物製剤？医療機器？

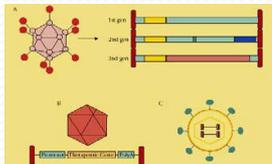




# ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product (先端医療医薬品)は、「医薬品」としての扱い

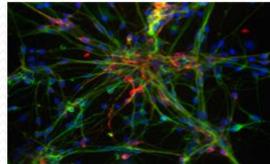
(2008年12月～)

遺伝子治療薬



[www.heartandmetabolism.org](http://www.heartandmetabolism.org)

体細胞治療薬



<http://www.cirm.ca.gov/for-the-public>

組織工学製品



[www.biomed.brown.edu](http://www.biomed.brown.edu)

細胞の薬理的・免疫学的・代謝的機能を期待

組織の再生・修復・置換を目的

➤ 生細胞を含む(自己/同種/異種)

かつ

➤ 細胞・組織に「実質的加工」(Substantial Manipulation)

または

➤ 非相同的使用 (Non-Homologous Use, 例: 間葉系幹細胞による軟骨再生)

「実質的な加工」・・・機能・特性の改変(例: 培養、活性化、機器・足場との複合化)



# 細胞・組織加工製品(351HCT/P)の開発から使用まで

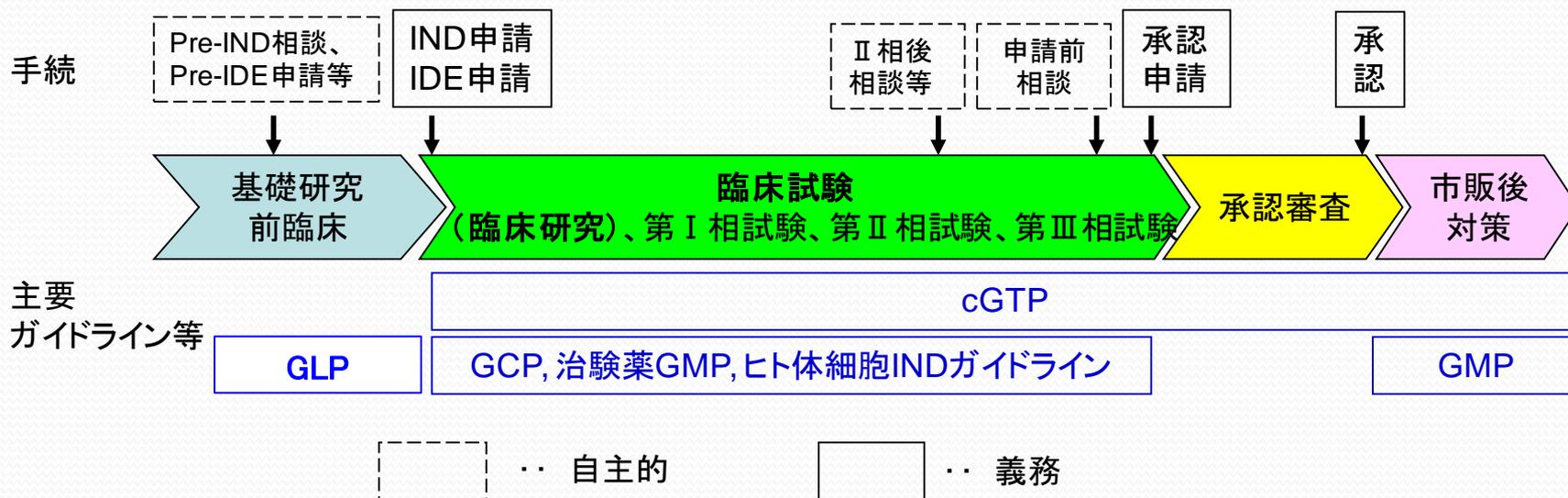
製品の多様性(材料、製造工程、最終製品の形態・使用法)

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



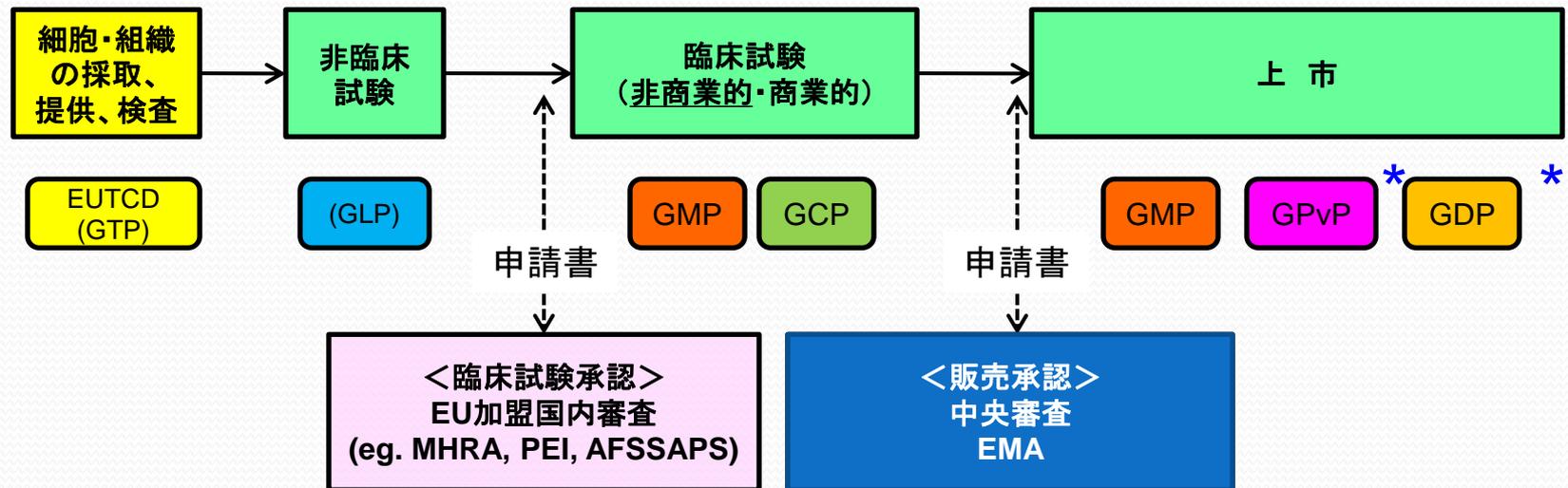


# 先端医療医薬品 (ATMP) の開発から使用まで

(2008年12月～)

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



\*ATMPの市販後安全対策として、

- トレーサビリティの確保 (患者から製品・材料・ドナーまでの追跡可能性)
- ファーマコビジランス (有害事象の監視)
- リスクマネジメントシステムの構築 (リスクの最小化)
- 有効性のフォローアップ (事後評価)

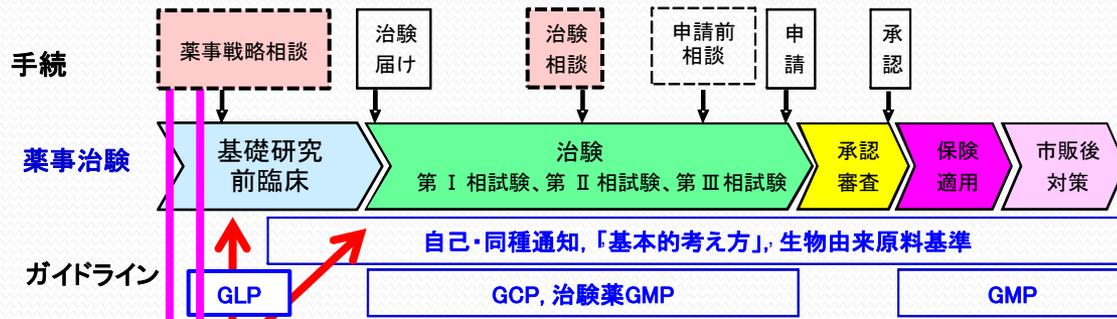
が求められる。



# 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



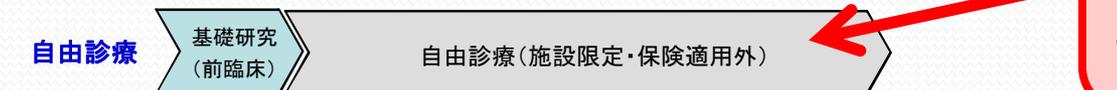
開発時の窓口



厚生労働大臣



安全性・有効性情報が蓄積されない



- <問題点>
- 長期フォローアップが困難
  - 有効性のネガティブデータも公開されにくい傾向

# 細胞・組織加工製品では 長期フォローアップが非常に重要

## 理由

- 最終製品の品質試験のデータの多くが患者への投与後に得られることが想定される
  - 腫瘍形成などは治療後数年しなければ明らかにならない
  - 投与後に製品由来の細胞・組織の性質・製品の有効性・安全性は変化しうる  
(対象疾患が命に関わる場合、有効性が消失しては困る)
- ⇔ 臨床研究時や薬事承認前に十分に把握しきれない
- 患者の体質(免疫応答性・免疫獲得など)も有効性・安全性に影響しうる
  - 投与の様式や患者の状態・手術前後の処置でも有効性・安全性は変わりうる
  - …にもかかわらず、期待する作用期間が「命が続く限り」の製品が多い

＝長期フォローアップ(検診&記録・検体の保存)が必要



## 初期段階の研究開発を支える要素：

— なぜ彼らは「臨床研究」まで「治験レベル」で出来るのか？ —

<大きな原因のひとつ>

研究者支援体制、  
審査体制、臨床試験支援体制（インフラ）の充実



研究予算、規制当局の人員・予算、  
医療機関内・機関間ネットワークの人員 等



In a supplementary budget announced in January, the Japanese government bankrolled Y300 (\$3.2) billion into programs pushing for technology translation and, in particular, induced pluripotent stem cells.

# 研究開発(再生医療に限らない)

## 公的研究費支援制度

米国 >> 日本

### 米国NIH

単位:百万ドル  
(≒億円)

会計年度	2007	2008	2009	2010
総額	29,100	29,600	30,600	31,000
臨床試験		3,562	3,663	3,719
幹細胞研究		938	963	977
再生医療		723	743	753

「NEDO海外レポート」(NO.1047, 2009.7.01)から抜粋

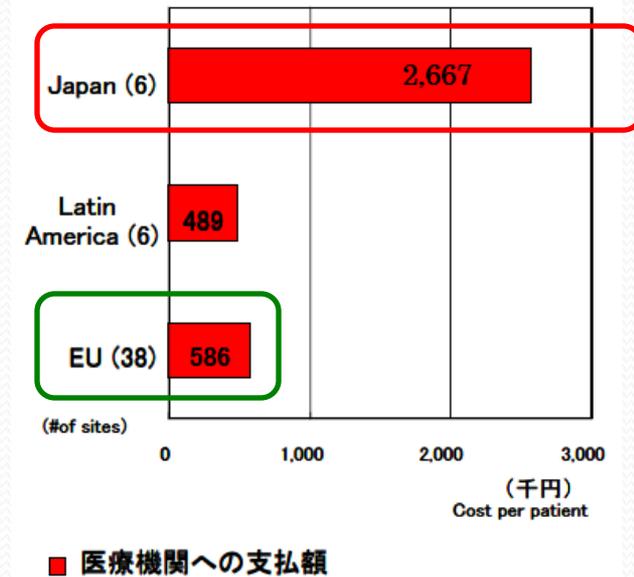
### 日本ライフサイエンス予算

3省(厚労省、文科省、経産省)	3,471億円
合計で	

2007年 第166回国会 厚生労働委員会 厚生労働大臣答弁より

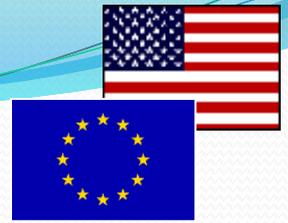
## 国際共同治験のコスト／患者

EU:60万円 vs. 日本:270万円



出典:国内治験のパフォーマンスとコストに関する調査 (R&D Head Club, 2007, 一部改編)

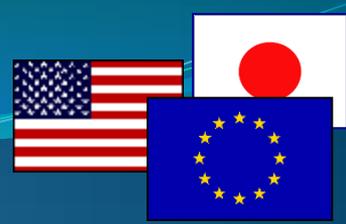
日本は公的研究費が低く、治験コストが高い



# まとめ(1)

米国・欧州とも

- 細胞・組織加工製品の規制の原則：  
製品固有のリスク評価に基づく「リスクベースアプローチ」
- 臨床試験はICH-GCPに従うことが原則
- 製品開発等に関する規制当局の相談制度  
⇒ 非商業的臨床試験でも利用可能
- 研究開発を支える要素  
⇒ 規制当局の人員・予算、  
(研究者支援体制、医療機関内・機関間の臨床試験支援体制も充実)

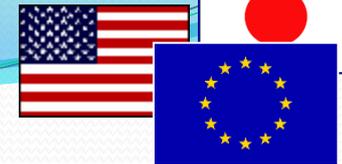


## 0. 再生医療、細胞治療、細胞・組織加工製品

### I. 欧米の規制制度

### II. 欧米の実用化状況

### III. 欧米の「患者目線の制度」



# 現行の審査システムによる承認品目

	製品名	細胞/足場材料	適用	分類	承認
米国  (351HCT/P)	Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷	生物製剤	BLA
	Provenge	自己樹状細胞 (PAP抗原提示)	転移性前立腺がん	生物製剤	BLA
	laViv (azficel-T)	自己線維芽細胞	<u>ほうれい線解消</u> (美容整形)	生物製剤	BLA
	HemaCord (HPC-C)	同種臍帯血 造血前駆細胞	造血幹細胞移植	生物製剤	BLA
	Gintuit (Apligraf (Oral))	同種角化細胞 /ウシ由来コラーゲン	<u>歯肉再生</u>	生物製剤	BLA
	Epicel	自己角化細胞 /マウス細胞層	熱傷	医療機器	HDE
	Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞+同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
	TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞 /ナイロン基材	熱傷	医療機器	PMA
	Dermagraft	同種線維芽細胞 /ポリグラクチンメッシュ	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
OrCel	同種角化細胞+同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	熱傷	医療機器	PMA	
		表皮水疱症	医療機器	HDE	
EU  (ATMP)	ChondroCelect	自己軟骨細胞	軟骨損傷	医薬品	MAA (EMA)
日本 	ジェイス	自己表皮細胞 /マウス由来線維芽細胞	重症熱傷	医療機器	製造販売承認
	ジャック	自己軟骨細胞 /ウシ由来アテロコラーゲンゲル	関節軟骨欠損	医療機器	製造販売承認

世界で販売されている細胞・組織利用製品の例（特許庁 **平成20年度** 特許出願技術動向調査報告書（再生医療））

治療	製品名	会社	国名	自家/同種	
皮膚	Epicel	Genzyme BioSurgery	米国	自家	
	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences /Advanced BioHealing	米国	同種	
	TransCyte	Advanced Tissue Sciences/ Advanced BioHealing (Smith & Nephew plc)	米国	同種	
	Apligraf	Organogenesis	米国	同種	
	LASERSKIN	Fidia Advanced Biopolymers	イタリア	自家	→
	OrCel	Ortec International /Forticel Bioscience	米国	同種	
	Bioseed-S	BioTissue Technologies	ドイツ	自家	→
	EpiDex™、eurokinin®	Modex /Euroderm GmbH	ドイツ	自家	→
	Holoderm	Tego Science	韓国	自家	
	Kaloderm	Tego Science	韓国	同種	
	ReCell、CellSpray	Avita Medical Ltd.	イギリス オーストラリア	自家	→
	AutoCel	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国	自家	
	ジェイス	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本	自家	
軟骨	Carticel	Genzyme BioSurgery	米国	自家	
	Cellactive	Isotis/Integra Lifescience	オランダ	自家	→
	Chondrotransplant chondrosphere	Co.don	ドイツ、 シンガポール	自家	→
	Chondron	Cellontech	韓国	自家	
	CACI/MACI	Verigen/Genzyme	ドイツ	自家	→
	CARTOGEN	Mercy Tissue Engineering	オーストラリア、 ニュージーランド、シンガポール	自家	
	Bioseed-C	BioTissue Technologies	ドイツ	自家	→
	ChondroCelect	TiGenix	ベルギー	自家	→
	Hycel, Hyalograft-C	Cell Matrix AB	スウェーデン	自家	→
	ChondroArt	Educell,d.o.o.	スロヴェニア		→
	Cartilink-3	Interface Biotech A/S	デンマーク	自家	→
	ACI-Maix	Matricel GmbH	ドイツ		→
	Chondrokin	ORTHOGEN AG	ドイツ	自家	→

→ 審査基準のEU内「調和」: 2008 (H20) 年12月, 細胞治療薬・組織工学製品の販売承認は欧州医薬品庁 (EMA) による中央審査に

⇒ 既承認の細胞治療薬は2011年12月末, 組織工学製品は2012年12月末までに再承認を受けなければ, EU内での承認は取り消し



現審査制度下で申請された細胞組織製品の承認はまだ1件もない  
 =EUにおけるATMPの承認申請はそれほど活発または簡単ではない

# EMAでのATMPの審査状況 (April 29, 2013)

Initial Evaluation of Marketing Authorisation Applications (MAA) for ATMP

承認された軟骨製品の販売承認申請は制度改革前(2007年6月)に提出されたもの

	2010	2011	2012	2013	Total
Submitted MAAs	1	2	3	1	10
Positive draft Opinion	1	1 <sup>ii</sup>	1 <sup>ii</sup>	1	4
Negative draft Opinion	1 <sup>i</sup>	1 <sup>ii</sup>	0	0	2
Withdrawals	1	1 <sup>i</sup>	0	0	2
Ongoing MAAs					3

販売承認に至った製品はベルギー企業の軟骨製品1件と遺伝子治療薬1件のみ

4件が申請取り下げ！(ハードルが高い?)

Corresponding to 3 ATMPs

Corresponding to 0 ATMPs\*

ただし、EUでの開発自体が沈滞しているわけではない

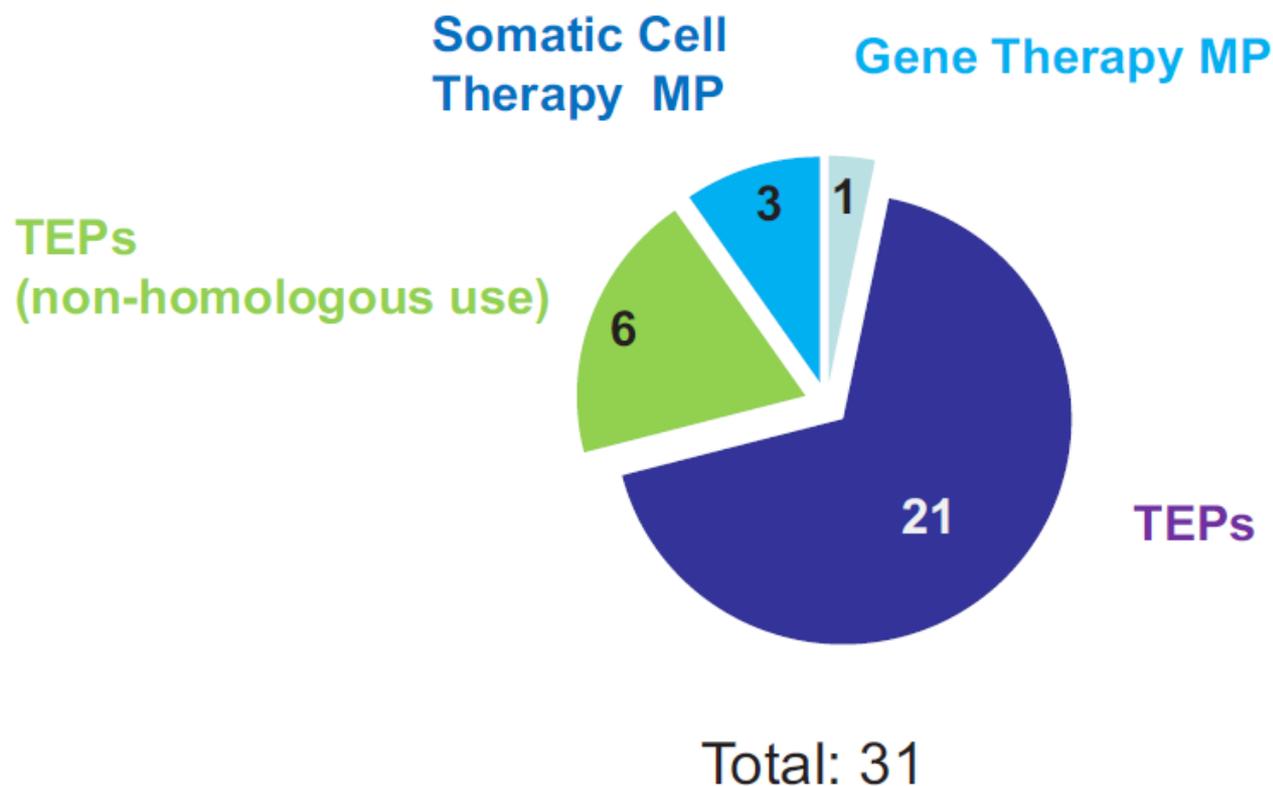
Scientific recommendation on advanced therapy classification

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Submitted	22	19	12	17	9	84
Adopted	12	27	12	14	12	79



# ドイツのHospital Exemption (Medicinal Products Act (15 AMG), section 4b)

(2011年5月現在)





CALENDAR OF EVENTS

TUESDAY,  
JANUARY

08

REGENERATIVE MEDICINE  
STATE OF THE INDUSTRY  
BRIEFING

TIME & LOCATION:  
8:00am - 10:00am PDT | Park 55  
Wyndham | San Francisco, CA

TUESDAY

BIOTECH SHOWCASE REGEN

2013 REGENERATIVE MEDICINE

企業、研究組織、患者団体(アドボカシー、啓蒙活動)、基金等から成る再生医療振興のための連合組織。2009年に結成。

メンバー(合計100団体以上)

企業: J&J, Pfizer, Roche, GE, BD, Lonza, Celgene, StemCells Inc.,

Organogenesis, ABH, Mesoblast, Athersys, Cytori, Sangamo, Aldagen,  
Progenitor Cell Therapy/NeoStem, Geron, EMD Millipore...

研究組織: WFIRM, UPMC/McGowan, CIRM...

基金: NYSCF, JDRF...

投資家: Kleiner Perkins, Safeguard Scientific...

啓蒙患者団体: Parkinson's Action Network, GPI, ALS Assn...

ARM St

THE THIRD ANNUAL  
BIOTECH SHOWCASE  
DEVELOPMENT  
BRIEFING WITH  
DISCUSS THE  
COMING YEAR  
ATTENDEES

# まとめ(2)



EU

- EU内の**規制調和**を目指した2008年末の制度改正
  - …いまのところ、細胞・組織利用製品の販売承認申請増加に結び付いていない
- 開発者は**国内限定承認**(Hospital Exemption)を選択する傾向



米国

- 2010年以降、相次ぐ細胞・組織利用製品(生物製剤)の承認／**ヒトES細胞加工製品の治験も開始**
- 美容整形や歯肉再生といった「非致命的疾患」が対象でも承認

… **承認経験が積み重ねられてきた**



& 共和党政権時のプレッシャーがなくなった(ES細胞)

**産官学+患(国民)の連携の重要性を認識**

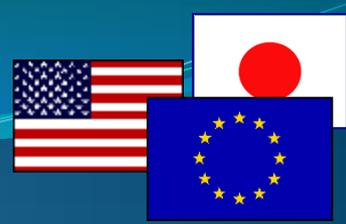


H.R. 1862: Regenerative Medicine Promotion Act of 2011  
112<sup>th</sup> Congress, 2011-2012



日本

- 品質・有効性・安全性に関する自国の考え方の合理性を探るという意味での「**国際協調**」「**国際対話**」は必要
  - …だが、承認品目が2つしかない日本にとっては**規制の「国際調和」は時期尚早**  
(**国際型開発** vs. **国内型開発**…目標に応じた**開発戦略の柔軟な使い分け**が必要)
- 先端的製品は「誰もが未経験」なので、リスクに関する問い掛けがエンドレスになりがち(**重み付けが強くなる傾向**)
  - …安全性・品質の上で「科学的にどこまで意味のある」問い掛けか、常に吟味する必要がある
  - …**リスク/ベネフィット評価の上で「患者との連帯意識」や「国益」が加味されやすい体制の方が実用化は速い**



## 0. 再生医療、細胞治療、細胞・組織加工製品

### I. 欧米の規制制度

### II. 欧米の実用化状況

### III. 欧米の「患者目線の制度」

# 「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、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GCP準拠の条件はやっぱり厳しい……





# 「未承認薬のアクセス権」“Free To Choose Medicine”を求める動き

## More Choices, Better Health

### Free to Choose Experimental Drugs

By Bartley J. Madden  
Preface by Vernon L. Smith  
2002 Nobel Laureate in Economics

ABIGAIL alliance

Loading... [X]

share

About | Our Fight | Our Allies | Our Angels

"Every drug for cancer and other serious life-threatening illnesses that the Abigail Alliance has pushed for earlier access to in our ten-year history is now approved by the FDA! There is not one drug that we pushed for earlier access to that did not make it through the clinical trial process. Many lives could have been saved or extended, if there had been earlier access to these drugs!"  
-Frank Burroughs, Founder

The current count is 20 drugs and vaccines! EVEN the FDA's own Science and Technology Board in their late 2007 report recommended there be a provisional approval mechanism for promising new drugs.

## Rethinking Clinical Trials

EDITION

THE BIOMEDICAL INDUSTRY SPENDS OVER \$50 BILLION PER YEAR ON RESEARCH AND DEVELOPMENT and produces some 20 new drugs. One reason for this disappointing output is the U.S. clinical trial system that requires large numbers of patients. Half of all trials are 80 to 90% of them because of a shortage of trial participants. Patient limitations also large and unpredicted expenses to pharmaceutical and biotech companies as they attempt to tread water. As the industry moves toward biologics and personalized medicine, that situation will become even greater. A breakthrough in regulation is needed to create a system that does more with fewer patients.

The current clinical trial system in the United States is more than 50 years old. Its architecture was conceived when electronic manipulation of data was limited, slow, and expensive. Since then, network and connectivity costs have declined ten thousand-fold, and data storage costs over a million-fold, and computation costs by an





# 「患者目線の医療」の制度的確保

通常の治験・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  
治療法の乏しい病態の患者が新しい医療にすぐにアクセスできるルート

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)

欧米: 小規模限定、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・有効性情報の蓄積なし

重篤・致命的・希少・代替法のない疾患等

⇒ 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]

## “Hospital Exemption” 「病院免除規定」

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、

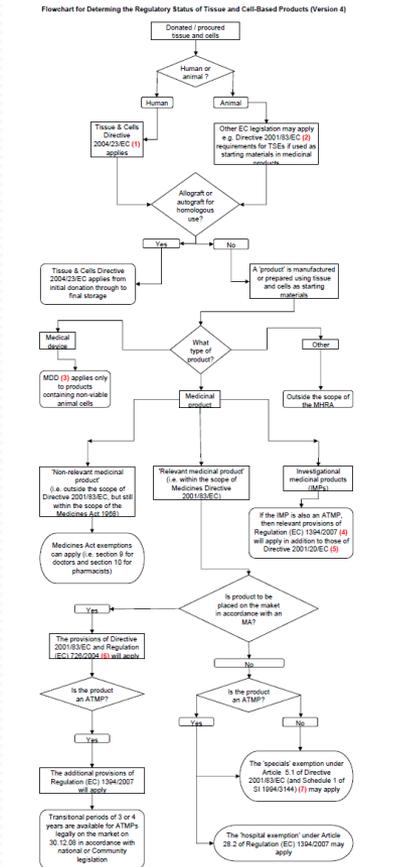
- ①製造・品質に関する国内承認、に加え、
- ②ファーマコビジランス(有害事象監視体制)、③トレーサビリティ(追跡可能性)確保が必要
- 自己由来の細胞・組織を用いたATMP:

個々の患者向けのオーダーメイドである・・・が、一律に「非反復的製造」とはみなされない

「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]



# イギリスのHospital Exemption (ATMPs guidance)



## <品質基準>

### ● 政府 (MHRA) の製造承認

#### 申請書

Section 1-3: 会社、製造施設、関係者の情報

Section 4: 受託試験施設の情報

Section 5: 保管・取扱い場所の情報

CTD Module 4: 非臨床データ

CTD Module 5: 臨床データ

必要なし

**有効性データは要らない!**

## <ファーマコビジランス>

## <トレーサビリティ>

自己由来培養細胞は



# 米国での議論 「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、地裁に業務停止命令請求  
2012年勝訴



✓『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

✓治療に使用する薬剤・機材(と患者)は州外からも来ている＝コロラド州だけで完結していない



# FDA (連邦政府) vs. テキサス州

Published online 20 September 2011 | *Nature* **477**, 377-378 (2011) | doi:10.1038/477377a

News

## Texas prepares to fight for stem cells

Enthusiasm for unapproved treatments worries regulators.

Archive > Volume 483 > Issue 7387 > News > Article

NATURE | NEWS

### Stem-cell therapy takes

A boom in unproven

David



Department of Health and Human Services

WARNING LETTER

September 24, 2012

CBER-12-10

VIA FACSIMILE AND UPS

David G. Eller  
Chief Executive Officer and President  
CellTex Therapeutics Corporation  
12621 W. Airport Blvd., Suite 800  
Sugarland, TX 77478

CellTex hosts the largest stem-cell bank in the United States.  
TYLER RUDICK



NATURE NEWS BLOG

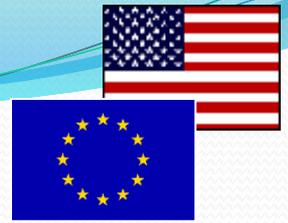
## Texas stem-cell provider under FDA gun

Oct 2012 | 12:50 BST | Posted by David Cyranoski | Category: Biology & Biotechnology

September, *Nature* predicted a [stem-cell showdown in Texas](#), between the US Food and Drug Administration (FDA) and a company providing unproven stem-cell treatments, and that seems to be happening.

In a severe "[warning letter](#)" posted on the agency's website this week (but dated 24 September 2012), the FDA told Celltex Therapeutics of Sugar Land, Texas, that its stem-cell products fall under FDA regulation and need to be approved before use in patients. The company lacks such approval but [has been providing them to physicians](#) who then inject them to paying patients for pricey, unproven clinical treatments.

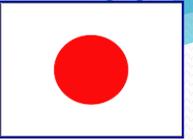
in the U  
ult stem cells from a patient's tissue,



# まとめ(3)

<米国・欧州>

- 「ICH-GCP準拠の原則」には、マイナス面もある(特に非商業的試験に)
- 研究費・インフラの充実と同時に、「別の道」を探る動きもある  
(ただし、小規模に限定し、かつその安全性情報は規制当局が収集・把握  
=“Public Health”)
- 加工細胞を使った再生医療は「医療行為」か「医療製品」か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  
=“Public Health”の保護  
=科学界・連邦政府のコンセンサス:客観的な有効性、安全性の評価が必須



# 私見

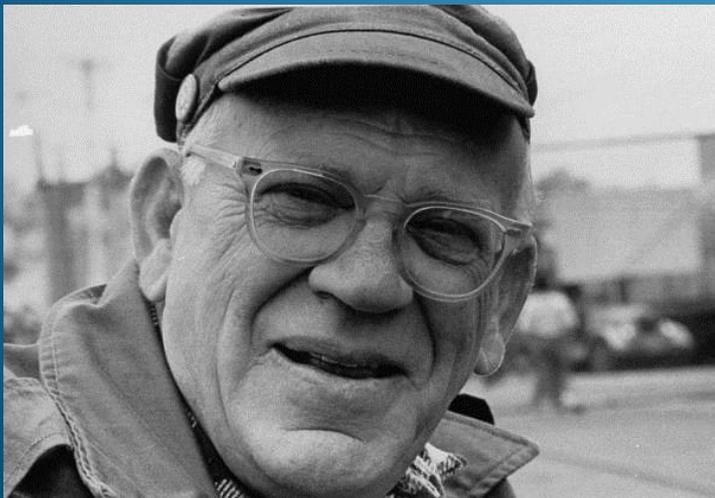
<日本>

- 欧米とは研究開発を支える環境が大きく異なるという認識が重要
  - 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（日本の「ポストク1万人化計画」を教訓に）
- 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）
- 必要なもの
  - 科学的合理性を保ちつつ、研究環境の現状に合致した規制・促進策・ビジネスモデル
  - 将来の「理想的環境」の具体像とその実現化のためのロードマップ
  - & 意思・勇気(?)



「希望に胸を膨らませて困難なことにとりかかるとはたやすいが、それをやりとげるには勇気がいる。」

“It is easy in an outburst of hope to start a difficult undertaking, but it takes courage to bring it to conclusion”



エリック・ホフマー  
(米:社会哲学者, 1902~1983)

# 謝辞



Paul-Ehrlich-Institut



- 多くの貴重な御助言を下さいました各規制当局の職員・関係者の皆様方にこの場を借りて改めて深く御礼申し上げます。