

# 再生医療 「医療化へのロードマップ」

厚生労働省医薬食品局安全対策課

佐藤 大作

# 再生医療、これまでの流れ(規制との関わり)

1970年代 **表皮細胞、軟骨細胞等の培養技術**の確立(Greenら)

1993年 Langer, Vacantiらによる**“Tissue engineering”**の提唱

1997年 米国で自家培養軟骨がFDAのNDA承認(バイオ製品)  
(Genzyme社、Carticel)

1997年 米国で自家培養表皮がFDAのNDA承認(医療機器)  
(Genzyme社、Epicel 組織としての供給は1988～)

1998年 **ヒトES細胞**の樹立発表(J.Thomson)

1999年 **ヒト骨髄間質細胞(間葉系幹細胞)**の多能性を報告(M.Pittengerら)  
(→各国で、主に体性幹細胞を用いた臨床試験が行われるようになる)



2002～2006年 厚生科学審議会科学技術部会専門委員会により、  
**「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」**策定

2007年10月 日本でも細胞治療製品(J-TEC社 自己培養皮膚)の薬事承認

2007年11月 **ヒトiPS細胞**の樹立発表(S.Yamanaka, J.Thomson)

2009年1月 米国FDAがGeron社のES細胞による神経細胞再生治療のIND承認

## これまでに承認れた再生医療関係製品（平成21年2月現在）

・J-TEC 自家培養皮膚 平成19年10月

## これまでに了承されたヒト幹細胞臨床研究（平成21年2月現在）

・大阪大学

「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究」

・国立循環器病センター

「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第I-II相臨床試験」

・京都大学

「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」

「月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」

・東海大学

「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」

・信州大学

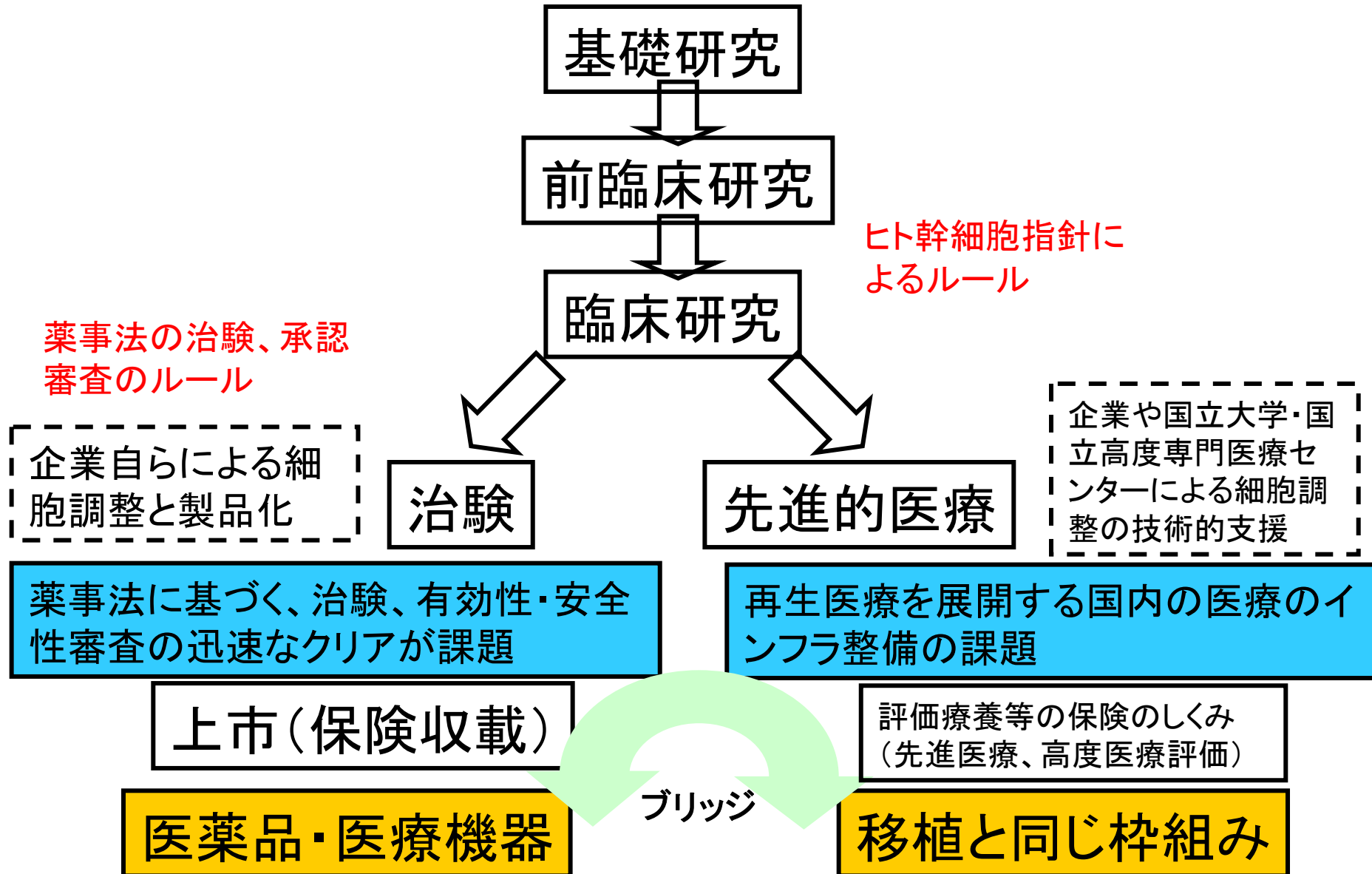
「青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究」

「青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患搔爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究」

・慶應義塾大学

「角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植」

# 再生医療における可能性のある枠組み



# 再生医療臨床研究における規制上の問題意識

- いわゆる「臨床研究」においては、医学研究者による新規の治療技術を、医療行為の一環として被験者に投与可能。
- 臨床研究は、探索的研究から大規模RCTまで、その形態は多様。
- 被験者の尊厳、安全を保護するため、臨床研究を行う上での一定の基準は必要（cf. ヘルシンキ宣言、GCP、臨床研究に関する倫理指針）。
- 再生医療の場合、投与される幹細胞をどう捉えるか？（加工の仕方により生物由来製剤、組織工学製品、組織移植・・・）
- 幹細胞の調製も医療行為の一部として行われることになるが、感染（伝搬、交差汚染）、安全性（腫瘍化等）に関するリスク自体は治験と同様。

# 米国での再生医療(細胞治療)臨床試験の枠組み

## The Public Health & Service Act(PHS法)によるregulation

### ① 医薬品・医療機器の扱いとはならない細胞組織製品

(PHS法 Section 361で定義)

- ・minimal manipulation
- ・homologous use only

等の条件を満たすものは、IND(Investigational new drug)申請を必要としない。ただし、GTP(21 CFR Sec.1271)による規制対象

### ② ①以外の細胞組織製品

(PHS法 Section 351でBiologicsとして定義)

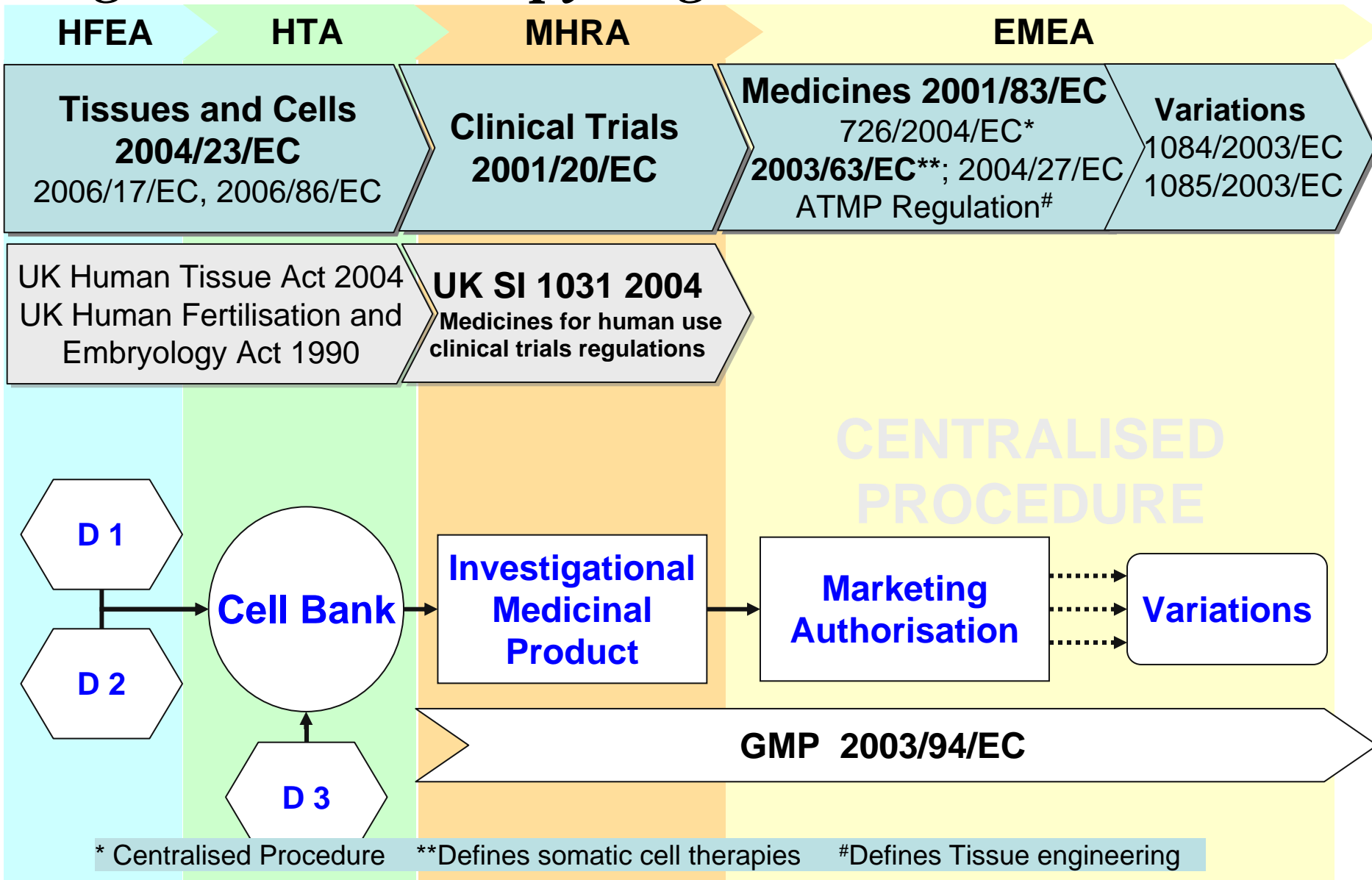
いわゆるBiologicsとして薬事規制(the Federal Food, Drug & Cosmetic Act)を受け、臨床試験でヒトに投与する際にはすべてIND申請を必要とする。

GCP→ 21 CFR Sec.11, 50, 54, 56, 312 etc.

GMP→ 21 CFR Sec.210, 211, 600-680等 (Phase2,3)

GTP→ 21 CFR Sec.1271 subparts A-D

# *e.g. stem cell therapy Regulation in the UK*



# EU Regulation for Advanced therapy medicinal products (2007.11.13)

10.12.2007

EN

Official Journal of the European Union

L 324/121

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

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having  
Social

After c

Acting  
of the

Whereas:

been defined in Annex I to Directive 2001/83/EC, but a legal definition of tissue engineered products remains to be laid down. When products are based on viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action should be considered as the principal mode of action. It should also be clarified that products which do not meet the definition of a medicinal product, such as products made exclusively of non-viable materials which act primarily by physical means, cannot by definition be

**EU圏内で行われる細胞治療、遺伝子治療製品等の薬事承認申請に対して、2008年末より適用  
→従来、各国毎に行われていた承認審査が、欧州医薬品審査庁(EMA)による中央審査に。**

these products, whatever the role of the medical device, the pharmacological, immunological or metabolic action of these cells or tissues should be considered to be the principal mode of action of the combination product. Such

Medical  
ulatory  
production  
of  
of  
contain-  
ch. For



## 「自己」及び「同種」由来細胞・組織利用製品の評価方法 のリスクの違いに応じた見直し

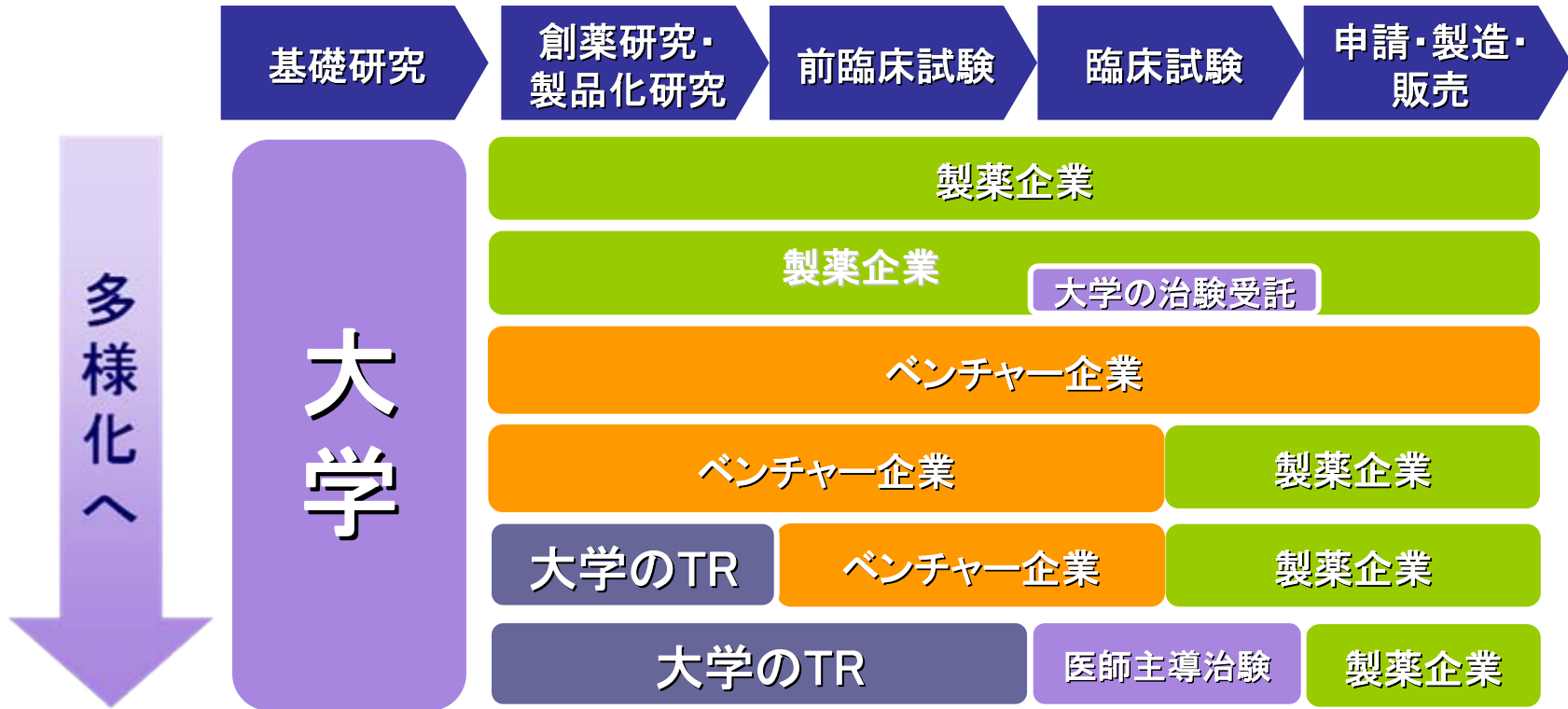
○ ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について(平成20年2月8日 薬食発第0208003号)

○ ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について(平成20年9月12日 薬食発第0912006号)

これらに対応した指針の見直し及びES細胞の臨床応用への対応

(平成20年10月6日厚生科学審議会科学技術部会)

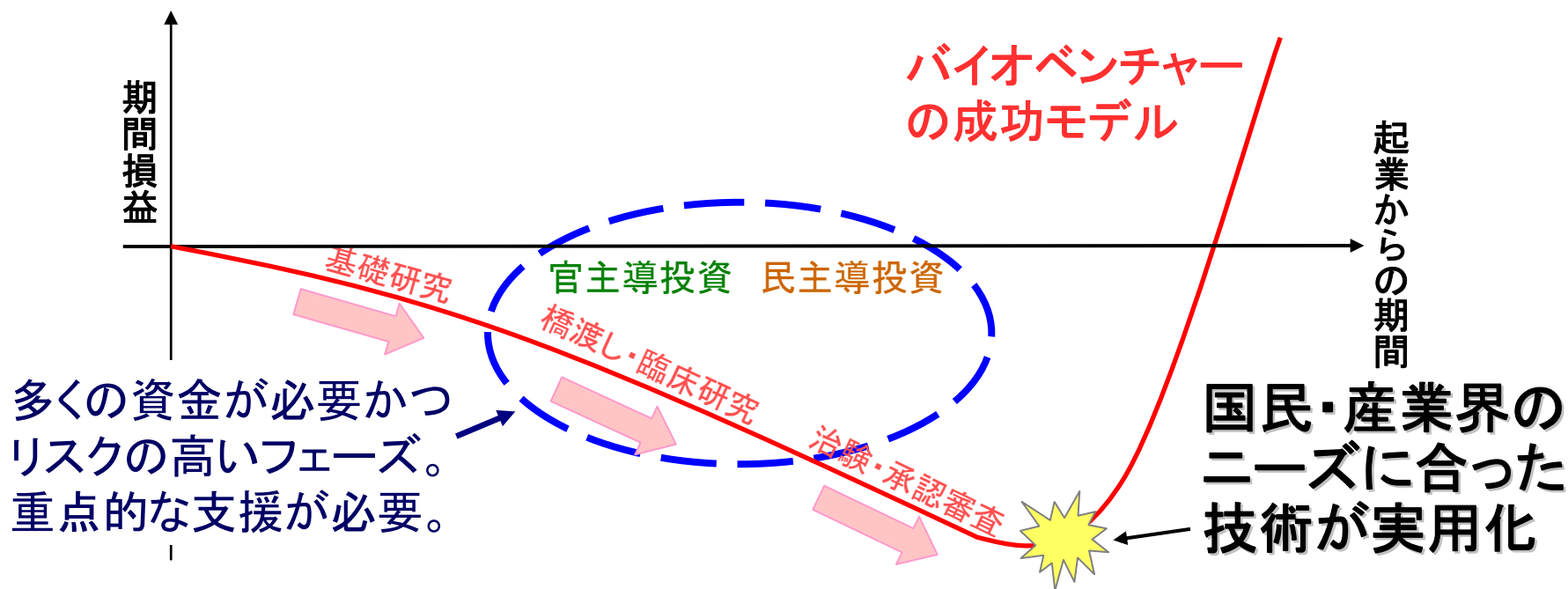
# 研究成果の社会還元における大学の役割の多様化 (製薬産業のモデル)



製品化・開発初期段階において、  
製薬企業が果たしてきた役割をベンチャー企業が担うようになってきた。

生命科学・医療分野の研究成果を社会還元すべく  
大学自身はその初期段階を主体的に担う

# バイオベンチャーで言われる死の谷と臨床研究



**研究者の行う臨床研究の推進も同様！！**

スーパー特区、高度医療評価制度、その他公的研究資金等？

# 高度医療の概要

## 目的

医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認等を得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、**一定の要件**の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる**科学的評価可能なデータ収集**の迅速化を図る。

## 対象となる医療技術

- (1) 薬事法上の**承認又は認証を受けていない**医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の**承認内容に含まれない目的での使用**  
(いわゆる**適応外使用**) を伴う医療技術

# 「高度医療」と保険上の取扱いについて

心臓バイパス手術等で使用。より低侵襲な手術を可能にする。



(例) 手術支援ロボット

薬事法の承認が得られていない  
医薬品・医療機器の使用  
を伴う先進的な医療技術



(例) 盲腸ポート

排便をスムーズにする目的で、浣腸液を注入する瘻孔を盲腸に造設。胃瘻と同じ器具を使用。

## 現 状

入院料、  
検査等の  
基本診療

未承認・  
適応外の  
ものを用  
いた医療

保険の利用  
**不可**

## 高度医療として実施可能かを審査

医療技術が一定の要件を満たし、高度医療の対象となるかの審査を行う。(高度医療評価会議)

### 技術要件

- ・有効性及び安全性を期待できる科学的根拠を有する医療技術であること(国内外の使用実績、有用性を示す文献等)

### 施設要件

- ・特定機能病院又は同等の体制
- ・緊急時の対応が可能
- ・医薬品医療機器の入手方法、管理体制が適切
- ・「臨床研究に関する倫理指針」への対応 等

## 高度医療として実施

入院料、  
検査等  
の基本診療

高度医療

未承認・  
適応外の  
ものを用  
いた医療

保険の利用  
**可**

※ 未承認の医薬品・医療機器の使用は、高度医療として認められた技術において用いる場合に限定

適切な要件の下で保険併用を可能にし科学的評価が可能なデータの収集を迅速化  
→ 治験・薬事申請及び保険適用等に繋げ、有用な医療技術の普及を迅速化。

# 現場の研究ニーズ

(平成20年12月の「規制改革推進のための第3次答申」)

- 「自家細胞培養等による加工物の外部委託(医療機関含む)についても、現行の法体系の中でどう取り扱うかが不明確であるとともに薬事法違反となるか否かが十分に不明確ではないため、実際は可能な場合があるにもかかわらず、自家細胞培養施設の無い医療機関が再生・細胞医療を提供出来ないとの強い懸念がある。これは、医療法と薬事法の適用範囲が明確でないことが原因であり、このような状況を解消する施策を早急実現すべきである。」

# 最近の問題

- ○小児に神経幹細胞を用いた治療で脳腫瘍発生：世界初の事例（イスラエル）

毛細血管拡張性運動失調（症）の男児に対して、ヒト胎児神経幹細胞が小脳及びくも膜下腔 (intrathecal) 内に投与され、その4年後に診断を行ったところ、脳に複数の腫瘍が認められた。解析の結果、腫瘍は本人由来の細胞ではなく、少なくとも二人以上の間人由来のものであったことから、治療に用いられた幹細胞由来であると考えられた。これは、神経幹細胞治療により脳腫瘍が確認された初めてのケースである。

February 17, 2009

# 医療への定着の課題

- 先進的な医療技術により、国民の医療の質の向上に貢献できるようにすること。医療での問題意識に立脚した支援。
- 客観的な有効性、安全性の評価がなされることは必須
- 評価を行うまでのリソース確保に対する意識  
臨床研究・治験を行う資金と人的インフラ
- 実用までのリスク評価の限界とその後の安全対策
- どのような規制であっても、課題は同じ(あとはマインドセット?)

仮に、米国と同じIND制度にしたとして、日本の医療・研究現場は耐えられるでしょうか？

技術



インフラ



規制

