

第3回ヒト幹細胞治療臨床研究指針の策定に関するワーキンググループ 議事次第

平成17年11月22日
15:00～17:00
経済産業省別館1028号会議室

1 開 会

2 議 事

- 1 ヒト幹細胞を利用した先端医療と薬事法の関係について
- 2 米国におけるヒト幹細胞を用いる臨床研究の現状について
- 3 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の策定について
- 4 前回までの議論の確認について

3 閉 会

配布資料一覧

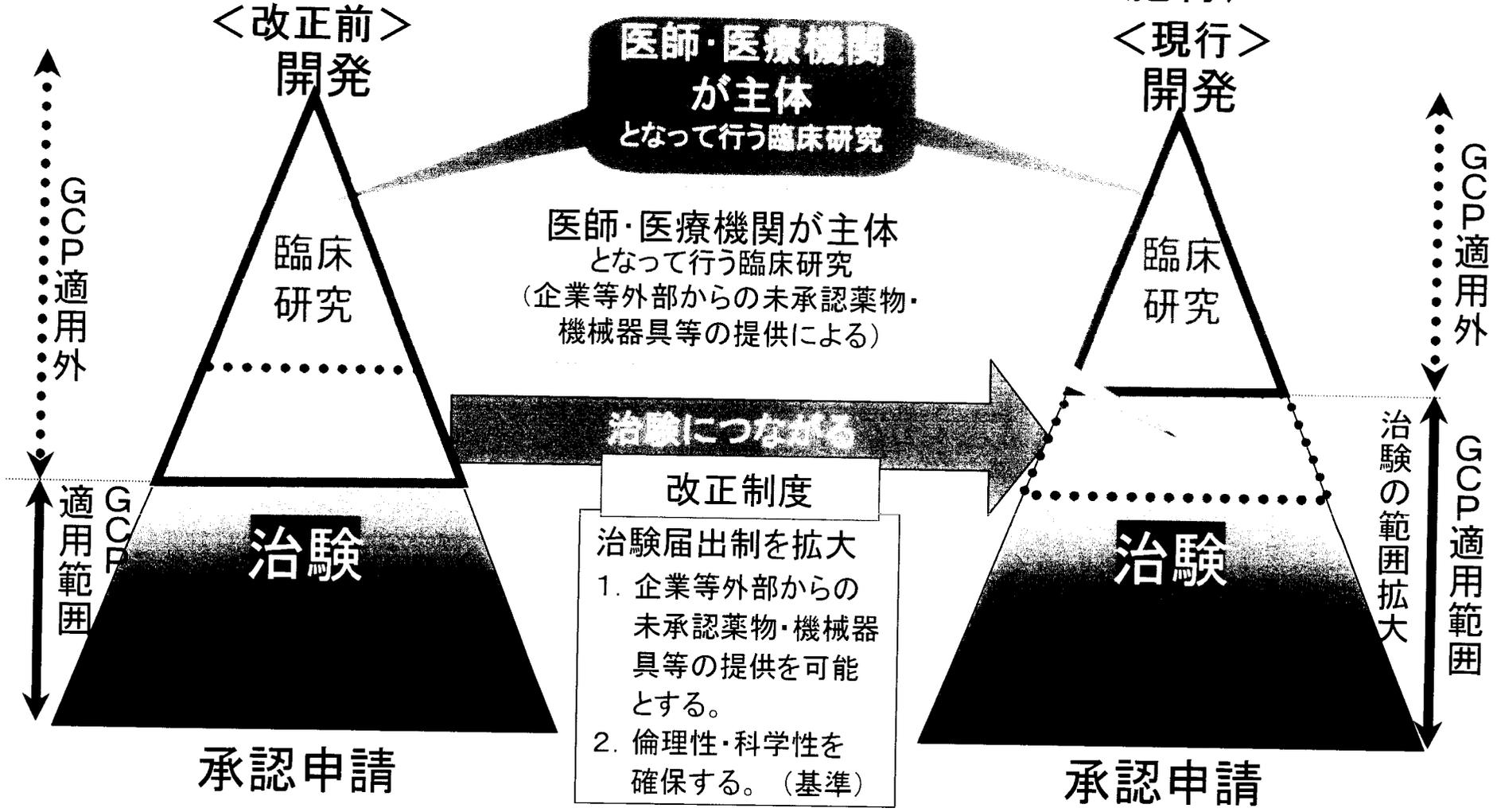
- 資料 1 臨床研究機関への医薬品、医療機器等の提供について
 - 資料 2 米国FDAにおける体性幹細胞治療臨床試験の考え方、日本との差異
 - 資料 3 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
(素案作成のためのたたき台)
 - 資料 4 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(案) 対照表
 - 資料 5 臨床研究に関する倫理指針の日本国外における適用範囲について
 - 資料 6 ヒト幹細胞を用いる臨床研究について(流れ図)(たたき台)
-
- 参考 1 ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針(案)(未定稿)
 - 参考 2 委員会における議論の合意状況
 - 参考 3 Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)
 - 参考 4 ヒト体細胞治療の治験申請(INDs)における物理的・化学的性質・製造・品質管理(CMC)審査官のためのガイダンスおよび様式について

臨床研究機関への医薬品、医療機器等の提供について

薬事法上の規制対象としての該当性	薬事法上の承認申請の意志	臨床研究の種類	実施主体	臨床研究用の物質の提供元	提供される物質の製造・輸入の別	GCP遵守の要否
該当	有り	1. 治験 (外部から薬物・機械器具等の提供を受ける。)	・製薬企業 ・医療機器製造(輸入)業者	・製薬企業 ・医療機器製造(輸入)業者	・国内製造品 ・輸入品	要 (承認申請に利用可)
該当	有り	2. 外部から薬物・機械器具等の提供を受けて実施する臨床研究(治験の拡大)	医療機関等(治験届の提出者)	・製薬企業 ・医療機器製造(輸入)業者	・国内製造品 ・輸入品	要 (承認申請に利用可)
該当	有り	3. 外部から既承認の医薬品、医療機器の提供を受けて実施する臨床研究(医師の適用外使用)	医療機関等(治験届の提出者)	・製薬企業 ・医療機器製造(輸入)業者	・国内製造品 ・輸入品	要 (承認申請に利用可)
非該当	無し	3'. 外部から既承認の医薬品、医療機器の提供を受けて実施する臨床研究(医師の適用外使用)	医療機関等	・製薬企業 ・医療機器製造(輸入)業者	・国内製造品 ・輸入品	否 (承認申請への利用不可)
		4. 院内製造品を用いて実施する臨床研究	医療機関等	医療機関等	・院内製造品	
		5. 外部で造られた、医薬品(医療機器)としての目的性の全くない化学物質(器具機械類)を用いる臨床研究(例:試薬類)	医療機関等	・化学物質製造(輸入)業者 ・器具機械類製造(輸入)業者	・国内製造品 ・輸入品	
		6. 個人輸入品を用いて実施する臨床研究	医療機関等	医師自身	・医師自身による個人輸入品	

注 は、制度改正により、医療機関が治験届を提出すれば、製薬企業等からの治験用薬物等の提供を認めた部分
 は、制度改正により、医療機関が治験届を提出すれば、臨床研究データを承認申請に利用することを認めた部分

治験制度について(平成15年7月30日施行)



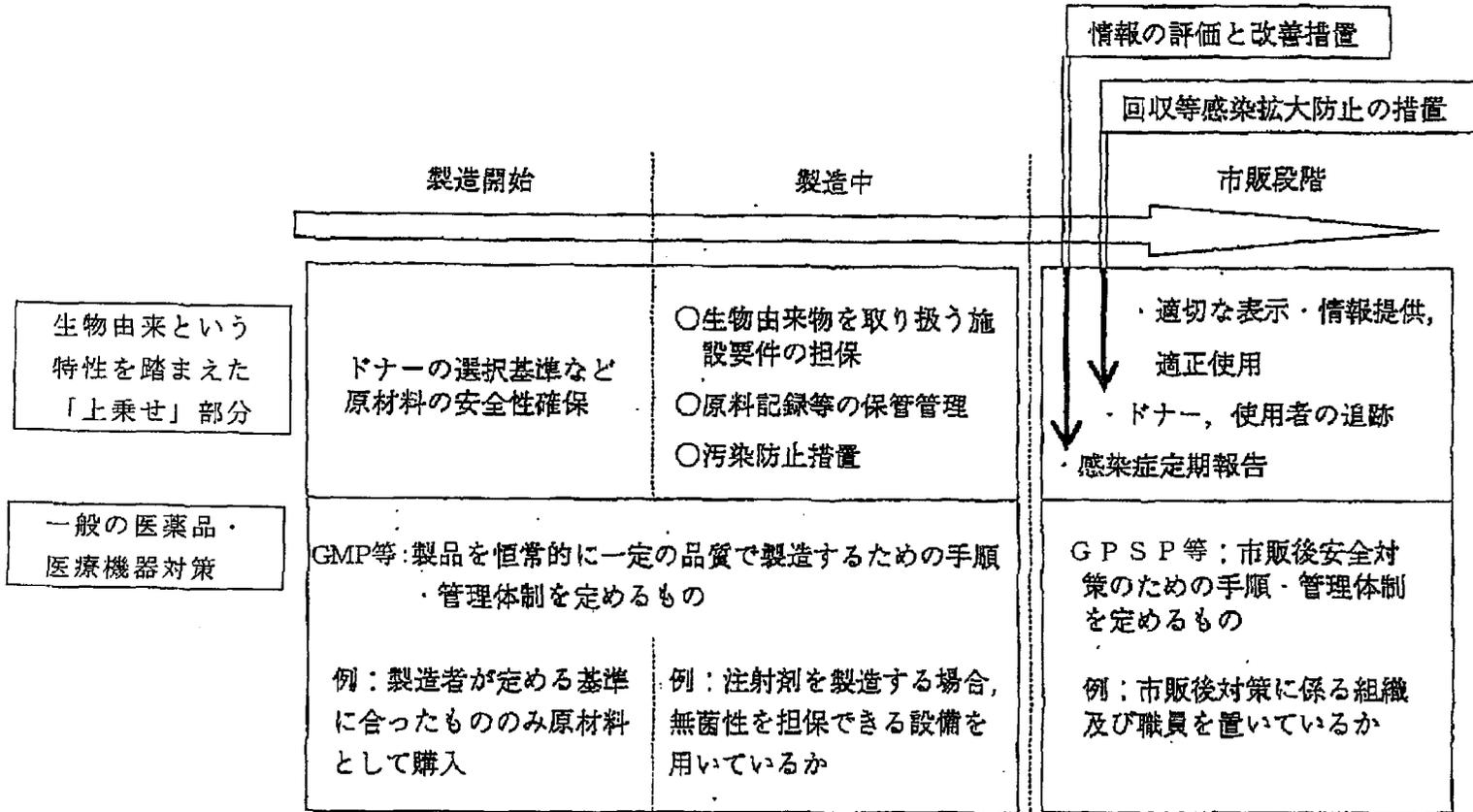
改正前の制度の問題点

1. 医師から外部への委託製造や企業からの未承認薬物・機械器具等の提供は不可。
2. 承認申請データとして使用できない。(GCP等信頼性の問題)

発展の可能性

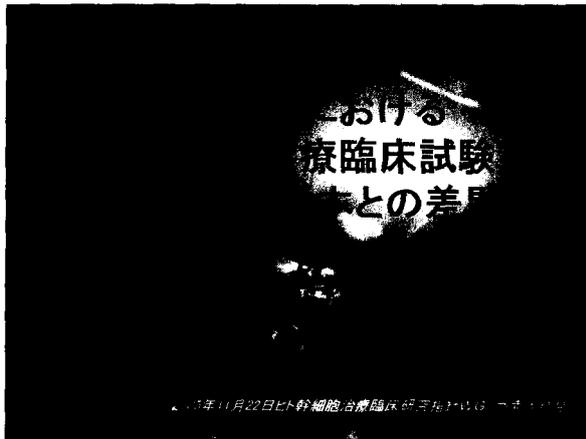
- ・ ゲノム情報に基づく新たな遺伝子治療等を実用化につなげる可能性の向上。
- ・ 安全性・倫理性を確保しつつ、患者に早い段階で提供可能。
- ・ 臨床研究データも申請資料として将来的に使用可能。

【生物由来製品の規制について】



GMP等 : 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令等

GPSP等 : 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等



体性細胞治療に関する日米の考え方の比較

<日本>
 先端医療領域は
 (医師主導)臨床試験→厚生省
 臨床研究(既承認薬、未承認薬)
 企業主導であると
 臨床治験→医薬品医療機器総合機構

<米国>
 FDAによるIND制度の運用によって一元管理
 行政がデータの保持と公開(治験→承認)
 医療の倫理性はIRBにて認証、結果を提出

米国における体性細胞治療ガイドライン (CMC対応)

Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDs

Draft Guidance, FDA-CBER (August 2003)

細胞製剤としての特徴につき IND申請に含まれるべきこと

- 細胞
 - allogenic, autologous
 - 細胞ソース、修飾プロトコル、採取方法、トナースクリーニング、病原体検査(allogenic)
- 細胞バンクシステム - Master Cell Bank (MCB)、Working Cell Bank (WCB)
 - 安全性、アイデンティティ、純度、安定性
 - 細胞の活性度、培養条件、保存条件、継代後のフェノタイプの安定性
- 試薬
 - 最終製剤に含まれないこと(FBS、トリプシン、成長因子、サイトカイン、抗体、抗生物質など)
 - ソース、質、品質保証(CoA)
- コンビネーションプロダクト
 - SOPPガイドラインが公布済み
 - Office of Combination Productsによるコーディネート

細胞製剤としての製造につき IND申請に含まれるべきこと

- 細胞の準備
 - 採取方法、閉鎖系システムか否か、放射線により増殖不能にしても必要な特性を維持しているか、ひとつひとつのプロセスにかかる時間
- 最終段階での回収
 - 遠心、洗浄の状態と方法
- 最終製剤の組成
 - 細胞の濃度、運搬データ

細胞製剤としての評価につき IND申請に含まれるべきこと

- 微生物の混在
 - Sterilityテスト、テスト時期、マイコプラズマ
 - 外来性病原体についてはin vitroウイルスによる細胞感作、in vivo(マウス、卵)
- アイデンティティ
 - 複数の細胞が使用されている場合、区別が必要、細胞表面マーカー、遺伝子多型
- 純度
 - 製造に使用した試薬の混在、エンドキシンレベル (Pyrogenicity) × SEU/kg 体重/dose
- 力価・活性
 - 相対的生物学的機能の評価、Phase 2終了時までに測定法を開発すること
- その他
 - 細胞治療薬にGeneral safetyは不要、バイアビリティ(>70%)、細胞数(ドーズ)の最小量、最大量とその理由

細胞製剤としてのIND申請に含まれるべきこと(その他)

1. 製剤の追跡 (autologous-採取から投与まで)
2. ラベリング
→ 製造中途および最終製剤の記載事項の遵守、患者の2-IDが必要 (autologous)
→ autologousでドナースクリーニングをしていない場合はその旨を明記
3. 容器、キャップ
4. 環境要因(製造)
5. バリデーションと品質管理
→ 施設、cGMP、QA/QC、無菌状態での製造
6. 生物統計

米国FDA-CBERにて審査・認可の対象となる品目一覧

- Gene therapy
- Somatic Cell Therapy
- Xenotransplantation
- Tumor Vaccines
- Allergen patch tests
- Allergenic
- Antitoxins, antivenins, and venoms
- In vitro diagnostics
- Vaccines, prophylactic
- Toxoids and toxins intended for immunization
- Blood, blood components and related products

米国における生物製剤の認可行政の考え方

- 生物製剤(バイオロジクス)
- 先端医療領域における創薬
 - 細胞医薬も生物製剤であることにはかわりはない
 - 未承認治療薬での医療の妥当性→FDAによる科学的審査は3つの柱(品質・製造、臨床、安全性・毒性)により全例に行われる(IND制度)
 - 行政とスポンサー(企業、研究者とも)との開発の一体化→二人三脚で学問のみならず産業構造の育成に貢献
 - とくにバイオ領域は従来の医薬品と異なり、新規産業(ベンチャー)にシフト→よく育成
 - FDAは法整備・リソースともに強固である→CBERは1000人体制(機構の生物製剤は定員19人)

ご提言

- 臨床研究であっても前臨床および非臨床のデータは被験者保護と科学の質の担保に必須
- 現状では日本の臨床試験はマルチプルスタンダード→将来の理想はシングルスタンダード化であり、国家としての急務である
- 許認可体制→法整備(PHS法、FD&C法)
- FDAにおけるPDUFAシステムの導入による運営資金強化
- IND制度により医療・科学のデータベース統一
- 企業の開発薬事担当者との柔軟な人材交流
- 上記すべては医療+学問+産業のため
- 現状では、「未承認薬の」臨床研究に対して国家が策定する指針→上記の実現をめざし、遵守の呼びかけ(罰則規定)とインフラ整備