

# ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発

---

平成21年9月24日  
第5回ヒト幹細胞指針見直し検討委員会



国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部部長  
山口照英

# 論点

---

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

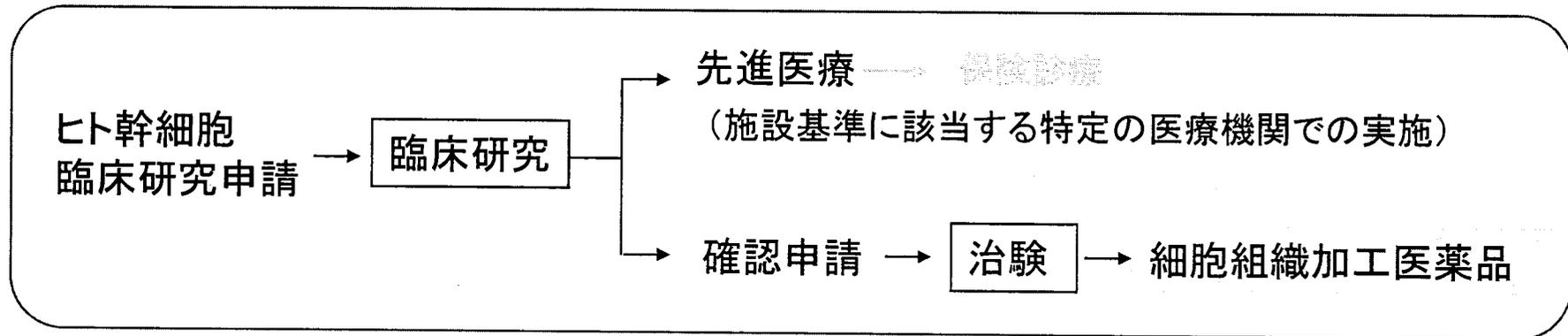
# 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発 類似点と相違点

	ヒト幹細胞臨床研究	細胞組織加工医薬品開発
目標	新たな治療法の開発	
目的	治療法の開発	製品開発
実施者	医師	企業または医師
関連する主な指針	ヒト幹細胞臨床研究指針 臨床研究に関する倫理指針	第906号(確認申請) 第1314号改訂版 (ヒト同種、ヒト自己)
ヒトに細胞を初めて投与するに際して必要な申請書	ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書	確認申請→治験届
審査内容	安全性および品質の確認(+有効性を予測できる基礎データ)	
実施の可否判断	厚生労働大臣	
成果の反映	先進医療等	医薬品

新たな治療法を開発することを目標とし、被験細胞のヒトへの投与の可否を厚生労働大臣が判断する点で、両者は共通である。

# 臨床研究の成果:その後の発展

—細胞組織加工医薬品開発の意義—



細胞組織加工医薬品として開発することの利点

- ◆臨床研究の成果を広く一般に普及（全ての医療機関で利用可能に）
- ◆「製法の一定性確保」および「品質規格の設定」により、有効性／安全性を確保

ヒト幹細胞  
臨床研究指針  
の改定

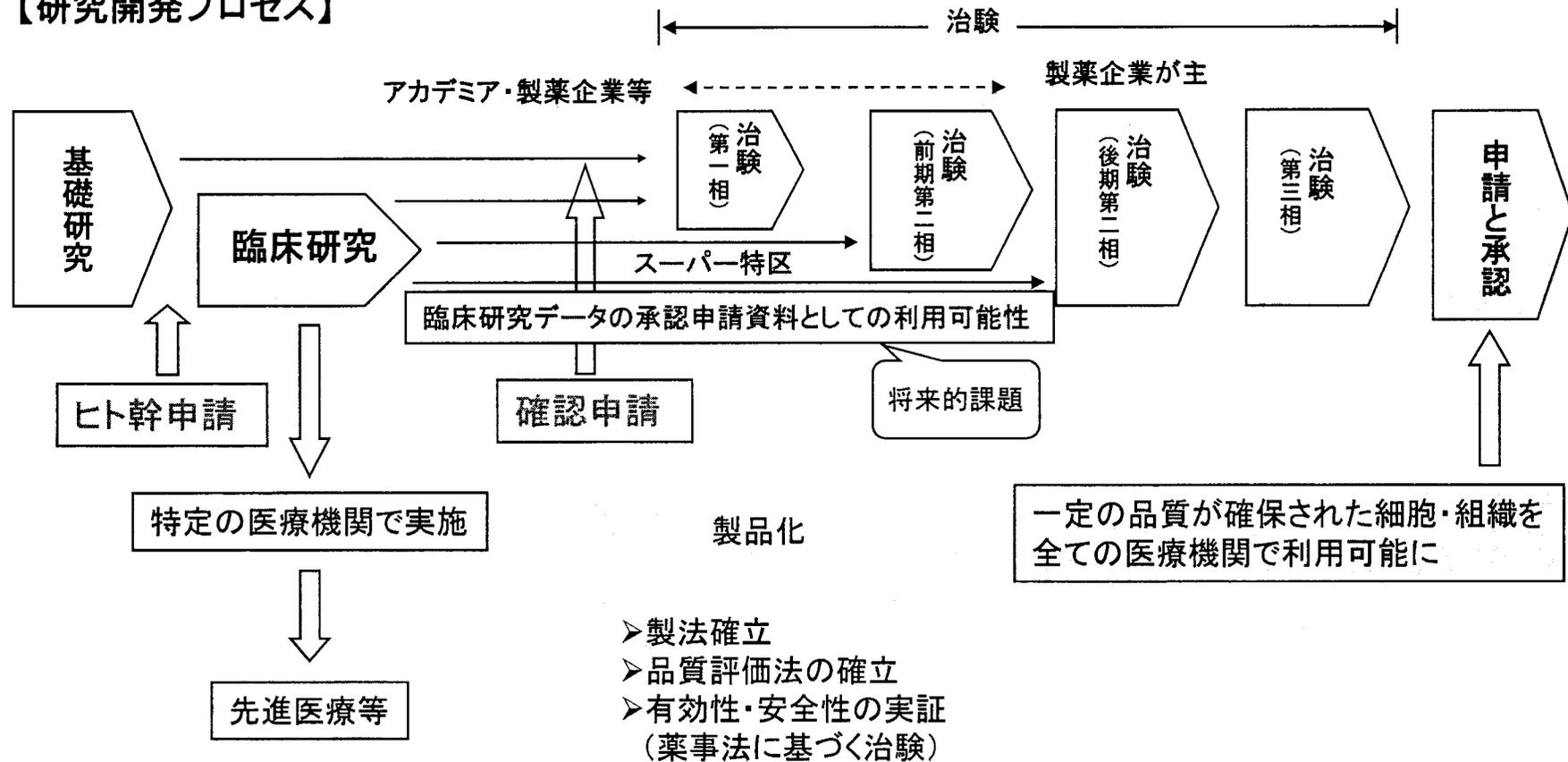
臨床研究から製品開発（治験）へのシームレスな移行を可能にするための方策を改定ヒト幹指針に盛り込むとよいのでは。

- ・製法／品質評価等に関する技術的要件
- ・実施計画書の記載内容

ただし、製品開発への移行を希望しないケースも想定されることから、臨床研究実施に際して求められる要件が過剰なものにならないよう配慮が必要。

# ヒト幹細胞臨床研究と細胞組織加工医薬品開発

## 【研究開発プロセス】



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書をもとに確認申請書を作成し、臨床研究結果を確認申請の参考資料とすることで、臨床研究の成果を製品開発にも役立てられると考えられる。

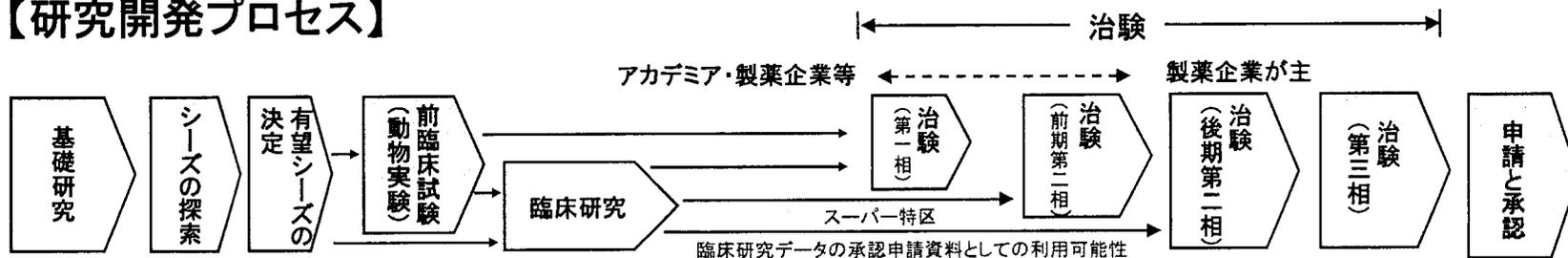
# 論点

---

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

# 細胞・組織加工医薬品の研究開発プロセスと申請資料

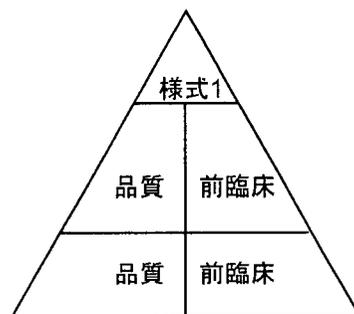
## 【研究開発プロセス】



## 【申請資料】

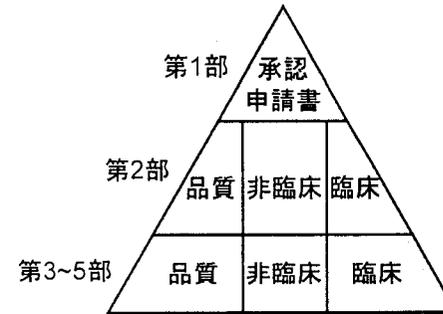
**確認申請**  
 治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣に治験薬の安全性及び品質の確認を求めること。  
 ヒトに投与する前に行う申請という点で、ヒト幹細胞臨床研究実施計画書と類似した位置付けにある。

### 確認申請



- ・cGMP (SOP等)
- ・インフォームドコンセント

### 承認申請



- ・GMP (SOP等)

## 【関連する主な通知等】

医薬発第906号  
 ヒト(自己)指針  
 ヒト(同種)指針

ヒト(自己)指針  
 ヒト(同種)指針

# 医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成

## 承認申請資料

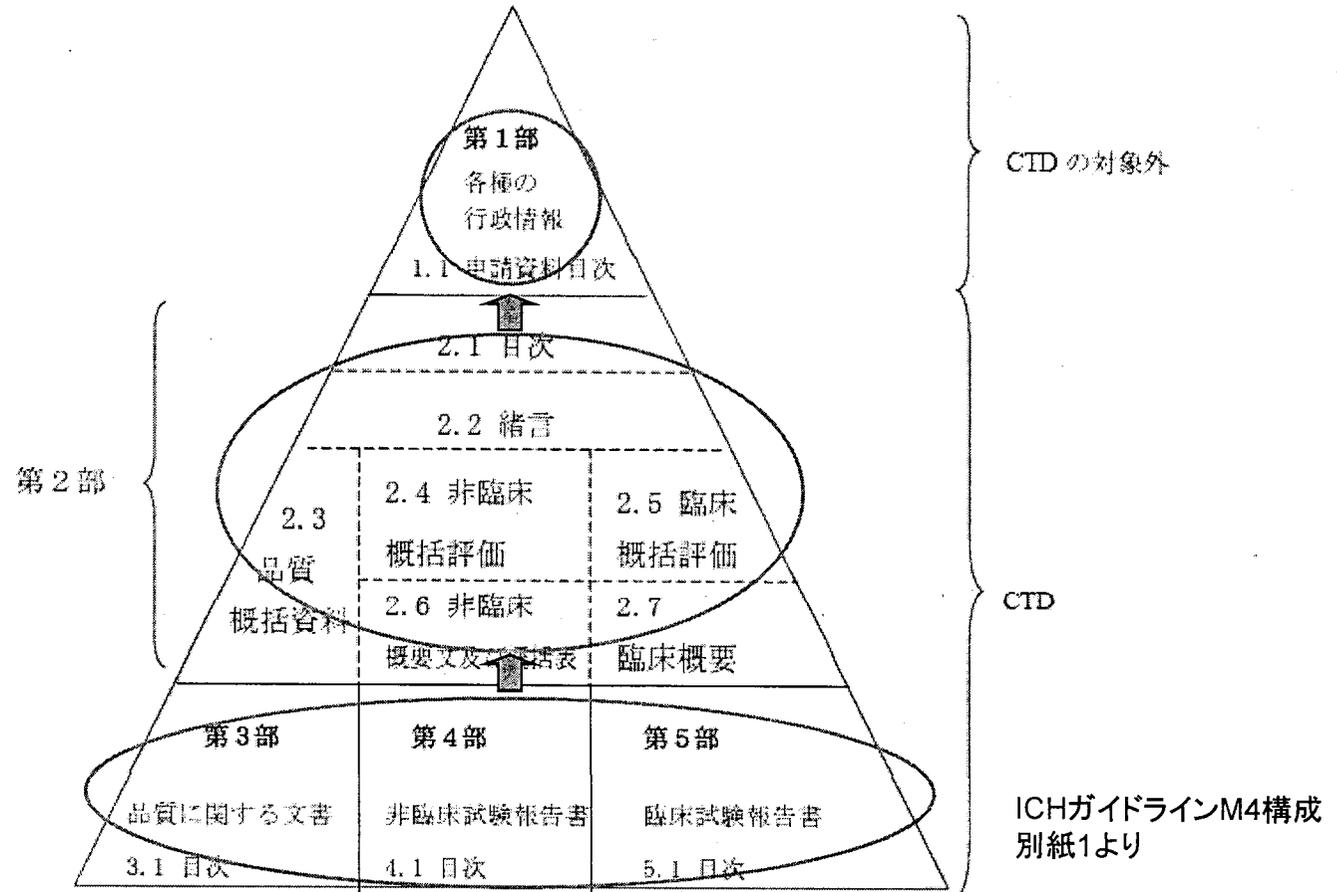
第1部



第2部



第3~5部



開発企業が申請書を作成し易く、かつ、規制当局が審査しやすい、合理的な形式となっている。<sup>8</sup>  
SOP等のGMP関連文書は、CTDとは別に作成される。

# 確認申請 提出資料

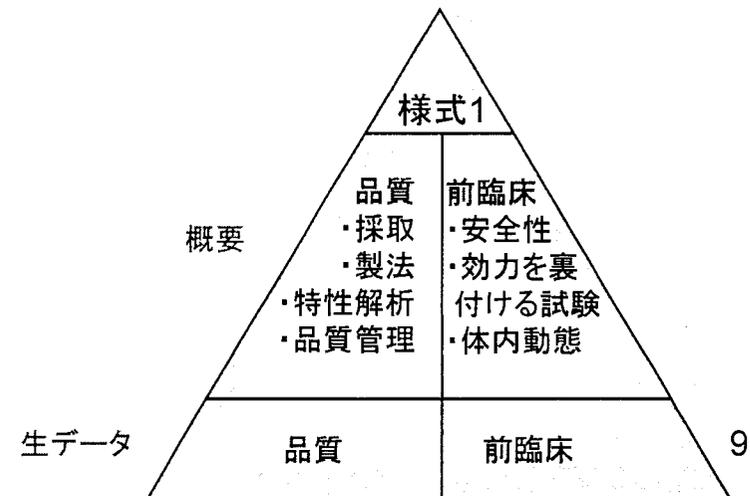
1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況について
2. 製造方法
3. 最終製品の品質管理
4. 細胞組織加工医薬品等の安定性
5. 細胞組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
6. 細胞組織加工医薬品等の効能又は性能を裏付ける試験
7. 細胞組織加工医薬品等の体内動態
8. 備考

製造方法／品質

有効性・安全性

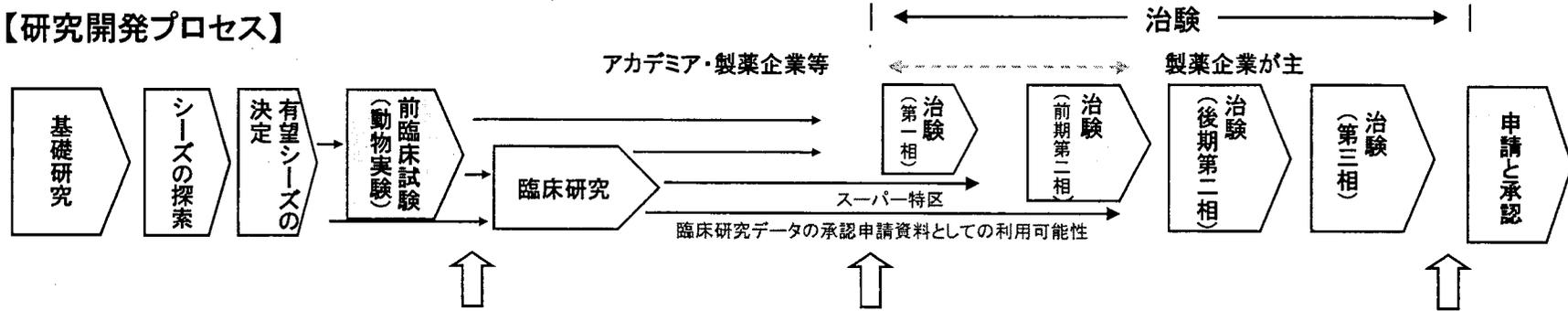
- (1) 外国における臨床試験成績
- (2) 国内の治験計画

確認申請書も、概要＋生データの形式で作成・審査される。



# ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と細胞・組織加工医薬品申請資料

## 【研究開発プロセス】



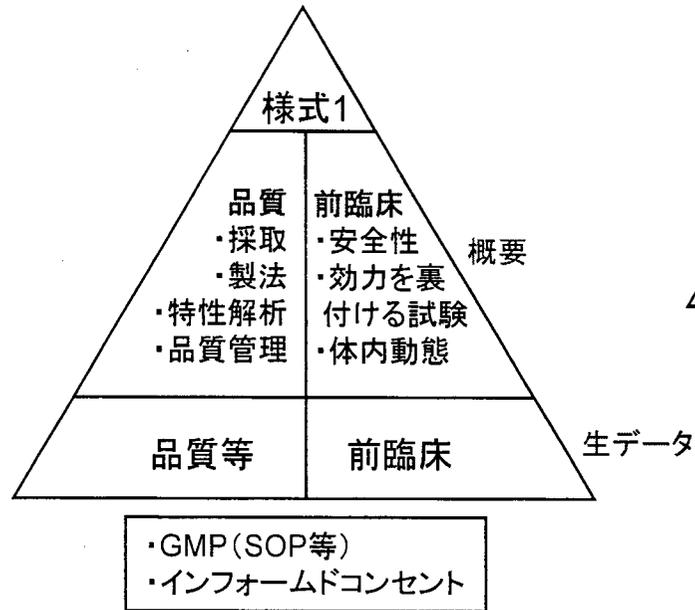
## 【申請資料】

### ヒト幹申請



概要+生データの形になっておらず、審査しにくい形式。  
製法の記載が不十分で、SOPを参考にして製法の概要が明確になる場合がある。  
ヒトに投与する製品の規格や試験の設定が不十分な場合が多い。

### 確認申請



### 承認申請



# ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書

- ① ヒト幹細胞臨床研究の名称
- ② 研究責任者及びその他の研究者の氏名並びに当該臨床研究において果たす役割
- ③ 研究機関の名称及びその所在地
- ④ ヒト幹細胞臨床研究の目的及び意義
- ⑤ 対象疾患及びその選定理由
- ⑥ 被験者等の選定基準
- ⑦ ヒト幹細胞の種類及びその採取、調製、移植又は投与の方法
- ⑧ 安全性についての評価
- ⑨ ヒト幹細胞臨床研究の実施が可能であると判断した理由
- ⑩ ヒト幹細胞臨床研究の実施計画
- ⑪ 被験者等に関するインフォームド・コンセントの手続
- ⑫ インフォームド・コンセントにおける説明事項
- ⑬ 単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とするヒト幹細胞臨床研究にあつては、当該臨床研究を行うことが必要不可欠である理由及び代諾者の選定方針
- ⑭ 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- ⑮ ヒト幹細胞臨床研究終了後の追跡調査の方法
- ⑯ ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償の有無(ヒト幹細胞臨床研究に伴う補償がある場合にあつては、当該補償の内容を含む。)
- ⑰ 個人情報保護の方法(連結可能匿名化の方法を含む。)
- ⑱ その他必要な事項
  - ⑱-1 ヒト幹細胞臨床研究に係る研究資金の調達方法
  - ⑱-2 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項

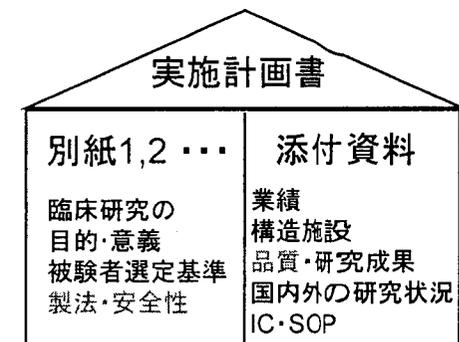
製造方法

安全性

## 添付資料

- ① 研究者の略歴及び研究業績
- ② 6に定める研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ③ ヒト幹細胞臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ④ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ⑤ ヒト幹細胞臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ⑥ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ⑦ その他必要な資料

品質

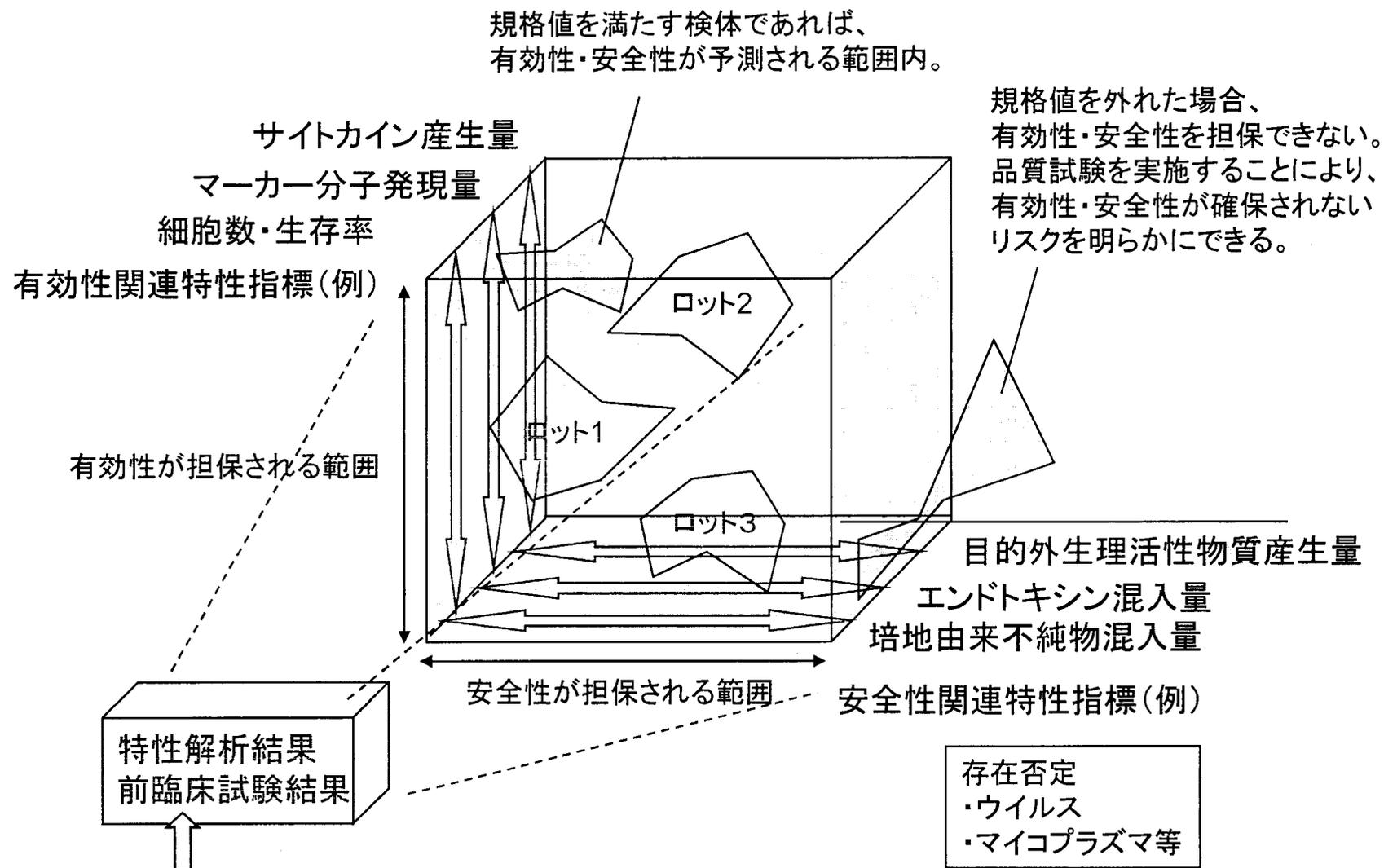


## ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書と細胞組織加工医薬品 確認申請書の比較

	ヒト幹細胞臨床研究 実施計画書	細胞・組織加工医薬品 確認申請書
名称	臨床研究の名称	品目の名称
実施者	研究機関	開発企業(製造業者または輸入業者)
概要	臨床研究の目的・意義 臨床研究の対象疾患 被験者等の選定基準	起源または発見の経緯及び外国における使用状況について
製法／品質	臨床研究に用いるヒト幹細胞 採取、調製、移植または投与の方法 品質等に関する研究成果【添付資料】	製造方法 品質特性解析 品質管理(原体・製剤) 安定性
安全性	安全性についての評価 前臨床試験 臨床研究の実施が可能と判断した理由 前臨床試験 (POC、他の臨床試験に関する情報)	前臨床試験 安全性試験 効能または性能を裏付ける試験 体内動態 臨床試験を行うことの正当性 病原体等による感染の危険性の否定
実施計画	臨床研究の実実施計画 安全性評価 投与量・投与方法 有効性評価(主要エンドポイント等)	国内の治験計画
被験者保護	説明事項(被験者の受ける利益と不利益を含む) インフォームドコンセントの内容 個人情報の保護 倫理委員会での審議経過	インフォームドコンセントの内容
その他	研究者の略歴および研究業績 研究機関の研究施設の状況	製造施設及び設備

現行の実施計画書においても、記載が必要な項目については確認申請書と大きな差はなく、確認申請書と類似した形式で実施計画書を作成するとしても、新たな項目が追加されるわけではない。

# ヒト幹細胞を用いた臨床研究の有効性・安全性確保における品質試験の役割



臨床研究実施後は、臨床研究における試験結果をもとに規格値を見直し、先進医療あるいは治験における有効性・安全性確保をより確実なものとする。

# 論点

---

1. 臨床研究と細胞組織加工医薬品開発
2. ヒト幹細胞臨床試験実施計画書と確認申請書
3. ヒト幹細胞臨床研究指針 改定への提言

# ヒト幹細胞臨床研究指針改正に当たって考慮すべき点

---

## ◆1314号指針改定内容の反映

- －製法(採取・培養・加工工程)
- －品質特性解析
- －品質管理

## ◆これまでの実施計画書審査を通じて明らかになった問題の解決

### －実施計画書の作成要領の改定

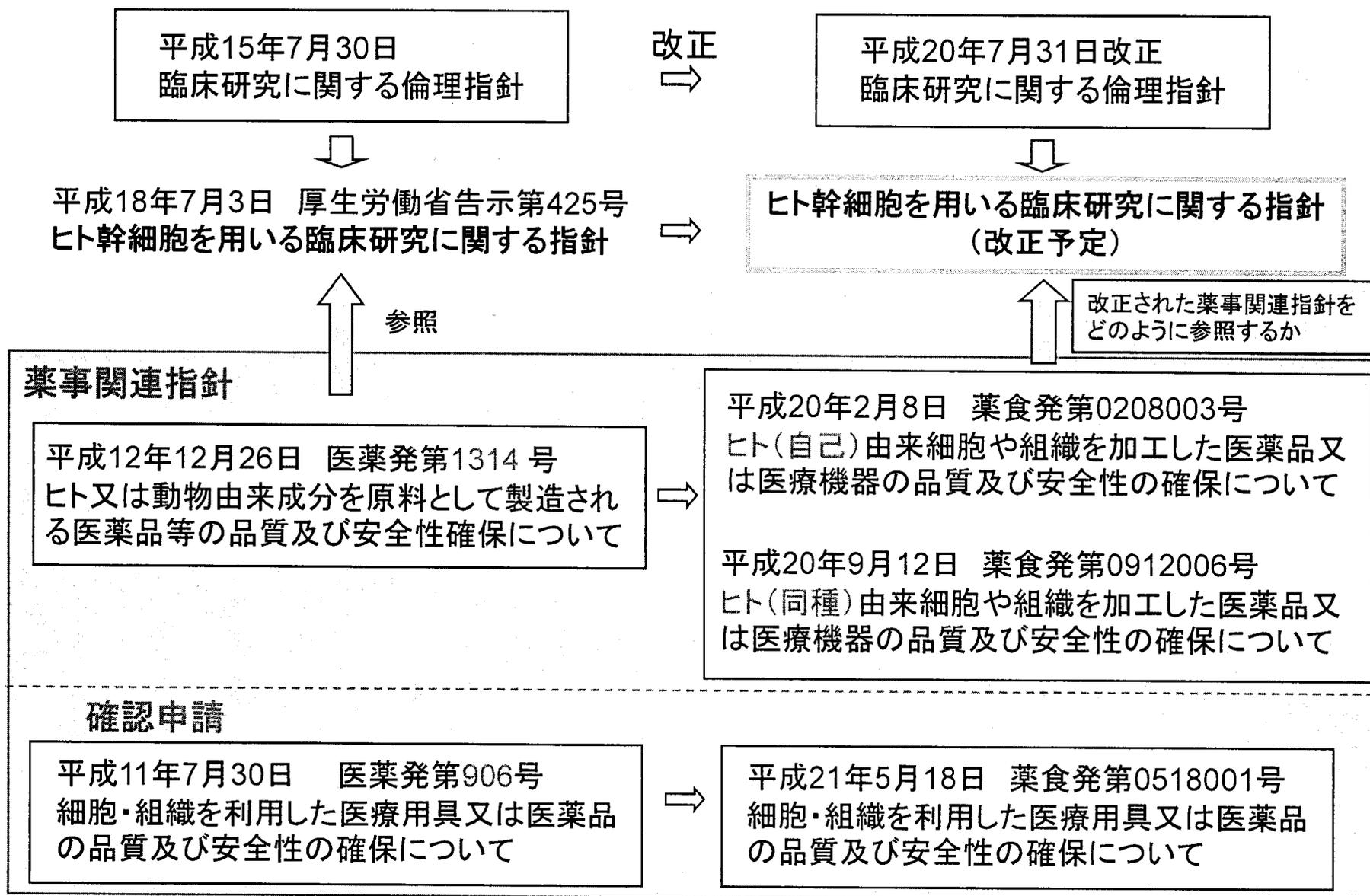
- ・細胞の採取から培養・加工・最終検査等の工程を分かりやすく記載
- ・申請者、審査委員双方の作業が効率的に行われるように
- ・「概要」⇔「添付資料(生データ)+SOP等」の形式を提案

- －必要に応じて実施が望ましい具体的事例を記載する分かりやすいことである箇所もあるのでは

## ◆確認申請へのシームレスな移行を可能にするための配慮について記載

- 例・臨床研究の成果を治験に⇔幹細胞の“製法が同一”、“品質が同等”  
ただし、求められる要件は開発段階に応じて異なる。

# ヒト幹細胞臨床研究に関する倫理および薬事関連指針

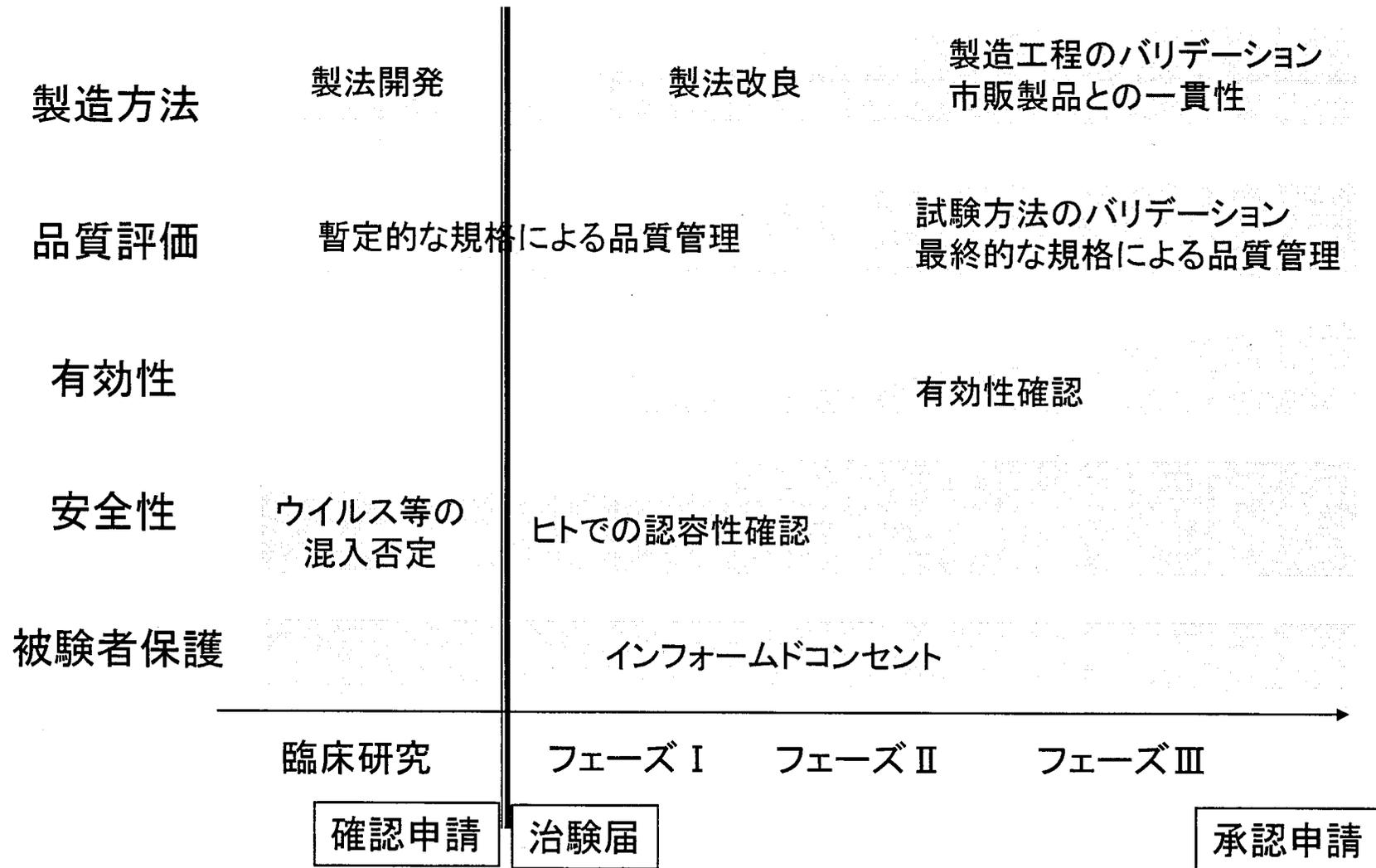


## ヒト(自己),ヒト(同種)指針:1314号からの改正点

---

- 自己由来製品と同種由来製品に分けて記載
- 全体を見直し分かりやすい記載に
- 承認申請時と確認申請時に分けて
  - 治験を開始するために求められる要件
  - 臨床開発に進展に従って整備していく要件
  - 承認申請で求められる要件などを書き分け
- ヒトへの投与を行うに当たって、被験者の安全性を確保しつつ、確認申請時には暫定的な規格の設定で差し支えないとするなど、合理的な対応

# 医薬品の品質・安全性確保に求められる要件は開発段階に応じて異なる



ヒト幹細胞に関しても、開発の進展に伴う製造／品質管理方法の改良は推奨される<sup>48</sup>  
 (開発の進展に伴い、製造／品質管理方法が変更されるのは避け難い。)

# ヒト幹細胞臨床研究指針と改定1314号指針の比較

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 1314号指針 引用部分		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確保について (1314号指針改訂版)	
第3章 第1	ヒト幹細胞の採取 2. 採取段階における安全対策等	第2章 第1	製造方法 原材料及び製造関連物質 1. 目的とする細胞・組織 細胞・組織の採取・運搬・保存、受入れ検査、感染因子(第2 製造工程 2-2) 2. 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
第4章	ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等 1. 品質管理システム 2. 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除 3. その他 (S.O.P.、試薬等の受け入れ検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映)	第2章 第2  第3	製造方法 製造方法、加工した細胞の特性解析、最終製品の形態、製造方法の恒常性  最終製品の品質管理 品質管理法—細胞数や生存率、細胞純度、不純物、無菌試験、力価試験等
		第3章	細胞・組織加工医薬品の安定性

## ヒト幹指針(現行)

### 第3章 ヒト幹細胞の採取

#### 第2 採取段階における安全対策等

採取段階における安全対策等については、この指針に規定するほか、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

1314号改訂

ヒト(自己)指針

P.4 ~P.9

ヒト(同種)指針

P.4 ~P.9

### 第2章 製造方法

#### 第1 原材料及び製造関連物質

1. 目的とする細胞・組織
2. 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質

## ヒト幹指針(現行)

### 第4章 ヒト幹細胞の調製段階における安全対策等

#### 1 品質管理システム

#### 2 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

##### <細則>

培養に用いる血清は、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。(ただし自家血清を除く。)血清使用が避けられない場合には、次に掲げる点を考慮し、血清からの細菌、真菌、ウイルス、プリオン等の混入及び伝播を防止すること。なお、血清成分については、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)及び「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)に準じて対応すること。

#### 3 その他

その他の調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト幹細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト幹細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

ヒト(自己)指針

P.8~P.12

ヒト(同種)指針

P.9~P.13

第2章 製造方法

第2 製造工程

- 2 製造方法
- 3 加工した細胞の特性解析
- 4 最終製品の形態、包装
- 5 製造方法の恒常性

第3 最終製品の品質管理

2 最終製品の品質管理法

- (1)細胞数並びに生存率
- (2)確認試験
- (3)細胞の純度試験
- (4)細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- (5)製造工程由来不純物試験
- (6)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- (7)エンドキシン試験
- (8)ウイルス等の試験
- (9)効能試験
- (10)力価試験

第3章 細胞・組織加工医薬品等の安定性

## ヒト幹細胞臨床研究指針改定への提言

- 製法（採取、培養、加工等）、特性解析、品質管理等の一連の工程が理解しやすい記載に
- 被験者の安全性を確保した上で、臨床研究を通じて最適化を目指すことを明記
  - ウイルス等の感染性因子の否定試験の必要性を明記
  - 品質特性解析の例示
  - 品質管理については安全性・有効性の確保の観点から暫定規格等の設定について例示

⇒ 申請者に適切なガイダンスを提供＋審査を迅速・効率的に

- 将来的に薬事法上の開発を目指す場合には、製法や品質特性の同等性が求められることを書き込む（Q&Aでも可能か）

これまでに、臨床研究と治験で製法が異なっているため、あるいは十分な品質特性解析がなされていないために、確認申請時に臨床研究データを参考にできない例が多くみられた。

⇒ 医薬品開発を目指す場合にシームレスな移行を可能に 23