

第4章：再生医療関連規制（治験）

臨床研究・臨床試験・治験

臨床研究

人を対象とした
医学研究

臨床試験

医学的介入を
伴う臨床研究

治験

医薬品の承認申請資料
作成のための臨床試験

“治験”とは承認取得を目指すための臨床試験

ヒト幹細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等

治験外臨床試験

「ヒト幹指針」に従う

実施計画作成

倫理審査

厚生労働大臣の意見

実施開始

治験

「薬事法」に従う

実施計画作成

厚生労働大臣の確認
(確認申請)

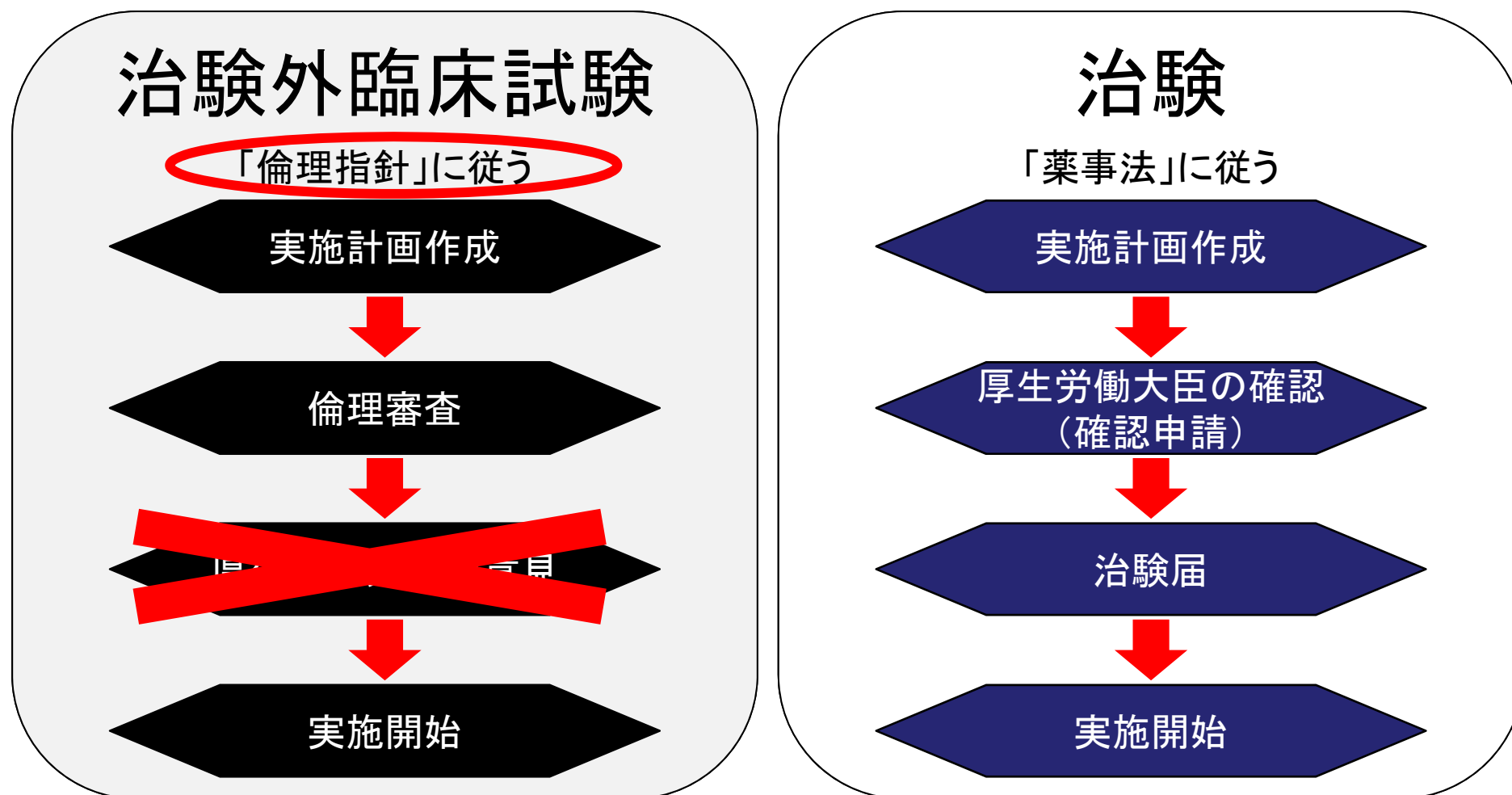
治験届

実施開始

どちらも**実施開始前**に厚生労働大臣の確認が必要

(平成22年11月1日 厚生労働省告示第380号、平成12年12月26日 医薬発第1314号)
文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム 薬事専門家連絡会

その他の細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等



治験の場合のみ実施開始前的大臣確認が必要

(平成12年12月26日 医薬発第1314号)

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム 薬事専門家連絡会

治験と臨床試験

治験

- GCPに従って実施した確認ができる(承認申請時に調査)。
- 承認申請の審査資料にできる(薬事法第14条第3項)。
- 健康保険との併用ができる(評価療養)。



治験外臨床試験

- 試験成績の信頼性に関する第三者調査義務はない。
- 承認申請時、参考資料にはできる。
- 原則として健康保険との併用はできない。

「確認申請」とは

ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品に必要な手続き（平成11年7月30日 医薬発第906号、平成21年5月18日 薬食発第0518001号にて改正）

一般的な医薬品の開発



細胞・組織利用医薬品の開発



「確認申請」の目的

- 新規性が高いため使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- 生きたヒトや動物由来の細胞・組織を用い、加熱や溶媒処理、精製による病原体不活化・除去処理が期待できず感染リスクが懸念されるため、汚染されていない原材料の使用、製造工程での汚染防止等が不可欠。
- 培養工程での細胞の特性変化、形質転換の可能性のリスク。
- 副作用、不具合が発生した場合、医薬品での投与中止、医療機器での取りはずし等の対応が困難な場合が多い。

治験計画届を行う前に、被験者保護の観点から必要な
製品の**品質・安全性**を確認する → **確認申請**

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」の評価ポイント

- 品質
- 安全性
- 有効性
- 法令・通知への対応



リスク・ベネフィット評価

期待されるベネフィットから見て
リスクは受け入れ可能か？

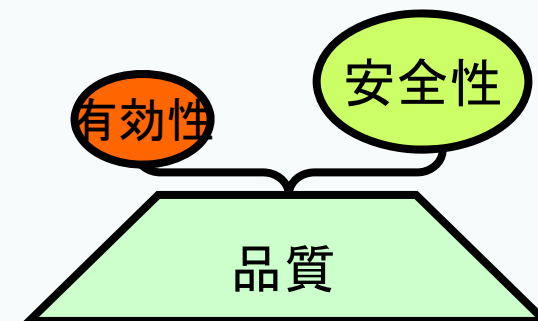
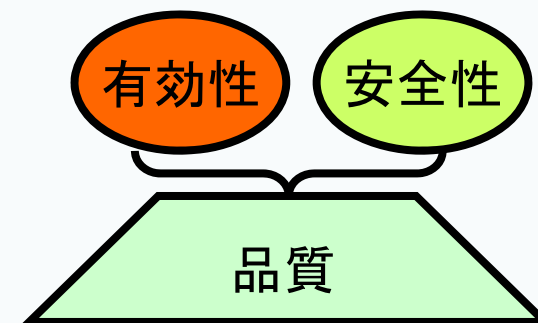
- 細胞・組織加工製品はバラエティーに富むため、特性に応じた評価が必要。
- チェックリスト的な対応は困難。
- データに基づく評価が基本。

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」における製造・品質管理

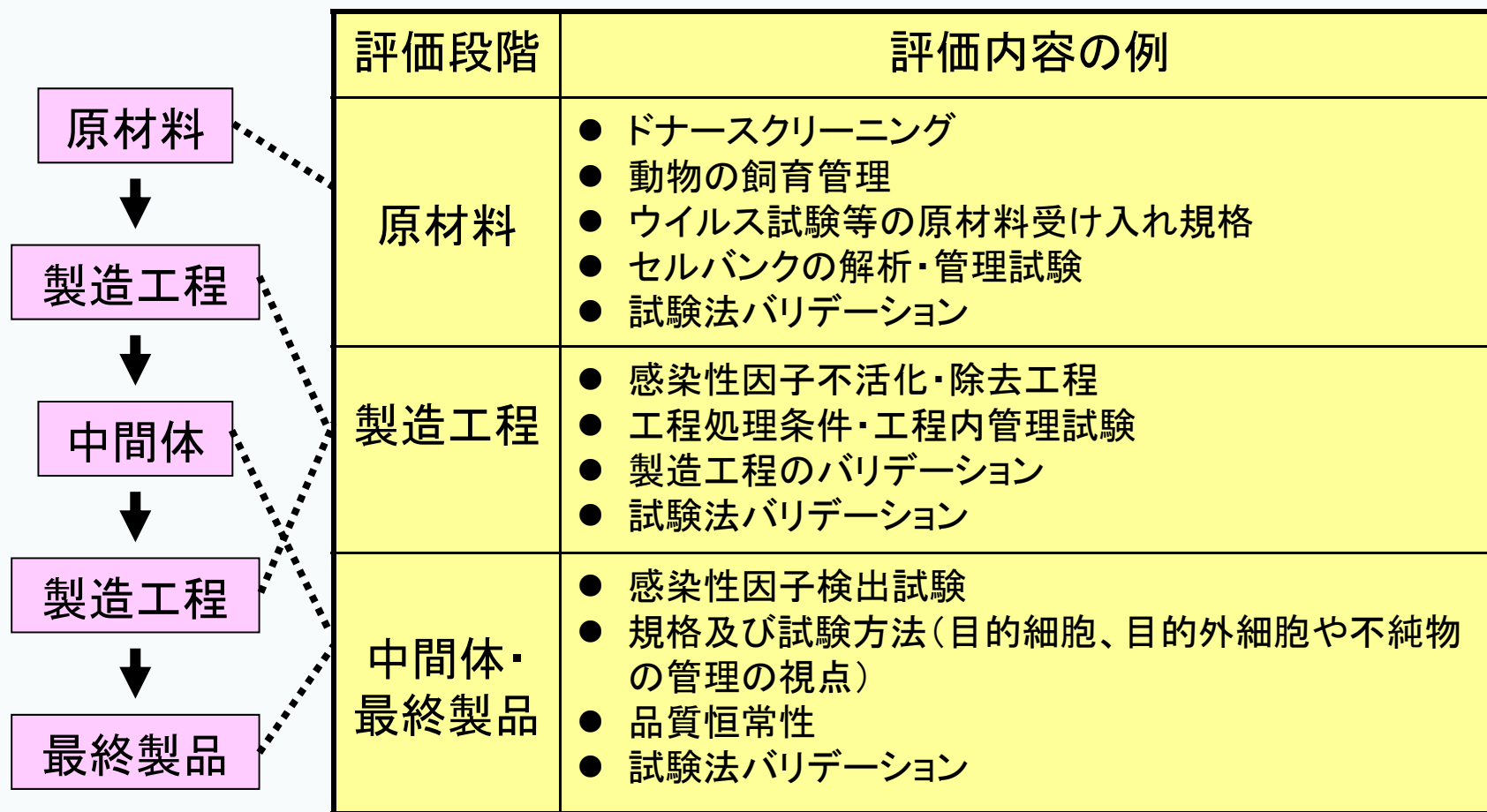
- 承認審査では、品質、安全性、有効性を確認すると共に、一定の有効性・安全性を担保する品質管理の方策を確認。
→ 承認事項(製造・品質管理含む)を決定
- 承認後の製造では、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する
→ GMP/QMS

- 確認申請では、原材料管理、製造工程管理、製品の品質試験を含めた品質管理の方策が、被験者の安全性確保の観点から十分かを評価。
 - 感染性因子への対処
 - 不純物(培地成分等を含む)の管理
 - 可能な範囲で、一定の有効性・安全性を担保する品質一定性の確保



第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

各製造段階の評価ポイント例



原則として、実測データに基づいて評価

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

安全性の評価ポイント例

たとえば・・・

- 品質の恒常性

- ➡ 原材料の品質、製造工程のバリデーション、品質管理試験

- 感染性物質の混入

- ➡ 細菌、ウイルス、プリオンのリスクコントロール

- 不純物の混入

- ➡ 原材料、製造工程、規格によるコントロール

- 副作用・不具合の可能性

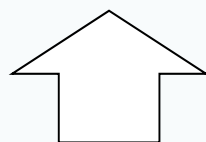
- ➡ 臨床研究、非臨床動物試験、*in vitro*試験、品質管理試験、類似品の使用実績など

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

有効性の評価ポイント例

たとえば

- 対象疾患の妥当性
- 効果の程度
- 効果の持続期間
- 移植細胞の局在性



動物試験データ、*in vitro*試験データ、
臨床研究の実績、類似品の使用実績など

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」と「薬事戦略相談」

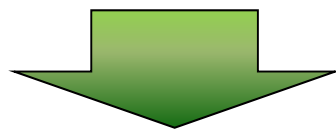
- 確認申請制度では、治験開始に近い確認申請時点でデータの不足が指摘された場合、新たなデータ取得に時間がかかり、開発が遅延する等の問題が指摘されていた。
- 欧米では確認申請という制度はなく、主に治験に先立つ事前相談で問題点を整理している。
- 薬事戦略相談の中で開発初期から相談を行うことで、確認申請で行われている品質、安全性の確認について、開発の早い段階から問題点を整理した上で得られたデータの確認を行うなど、前倒して実施することが可能となる。

**確認申請制度を廃止し、薬事戦略相談に代替することが
適当である**

「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」
(平成23年4月28日付け医政発0428第7号・薬食発0428第1号厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知) 別添1より

「医薬品・医療機器薬事戦略相談」とは

- アカデミア、ベンチャー等における医薬品・医療機器候補選定の最終段階～治験までに必要な試験・治験計画策定等に関する相談が主な対象
- テクニカルエキスパートや審査チームによる事前面談(無料)と、一定の要件を満たすものについては対面助言(有料)を行う



日本発の医薬品・医療機器の早期承認、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消を目指す

対面助言の要件:

原則、下記の優先分野に該当し、かつ、有望性が期待できるもの

- ・再生医療(細胞・組織加工製品)分野
- ・がん分野
- ・難病、希少疾病分野
- ・小児分野
- ・特に革新的な技術を利用した製品

再生医療分野における「薬事戦略相談」

- 「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱の変更について」(薬食発0630第2号 平成23年6月30日 医薬食品局長通知)
- 品質・安全性について、各段階で必要な項目について相談し、評価・指導を受けることが可能

従来(平成23年8月31日まで)の開発の流れ



平成23年7月1日以降の開発の流れ



「確認申請」との対応の違い

①相談の基本スタンス

従来の確認申請のように事前審査報告書を作成するわけではなく、品質・安全性について、治験に入っているレベルにあるかどうかを評価し、必要な指導を行うことが基本。

②治験プロトコールに対する相談

従来の確認申請では行われていなかった治験プロトコールの相談についても対応する。

③開発初期段階での品質・安全性に関する相談

従来の制度では、治験に入れるレベルの品質・安全性のデータを揃えてから確認申請を行うこととなっていたが、薬事戦略相談では開発初期から必要な品質・安全性に関する試験の相談にも対応する。

「平成23年7月から実施の医薬品・医療機器薬事戦略相談事業について」(PMDA)より

「医薬品・医療機器薬事戦略相談」の詳細情報

- 薬事戦略相談（PMDA）

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>

- 再生医療における制度的枠組みに関する検討会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000008zaj.html#shingi96>

- 医薬品・医療機器薬事戦略懇談会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000000ax9a.html#shingi74>