



令和元年6月21日
東京

医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 第20回研究会

再生医療の規制や施策の国内外の動向

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長
日本再生医療学会 理事
神奈川県立産業技術総合研究所(KISTEC) 非常勤研究員

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ならびにKISTECおよび日本再生医療学会の公式な見解では必ずしもありません

I . 日本の規制環境

再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（再生医療推進法）平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

製造販売

薬機法（改正薬事法）

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

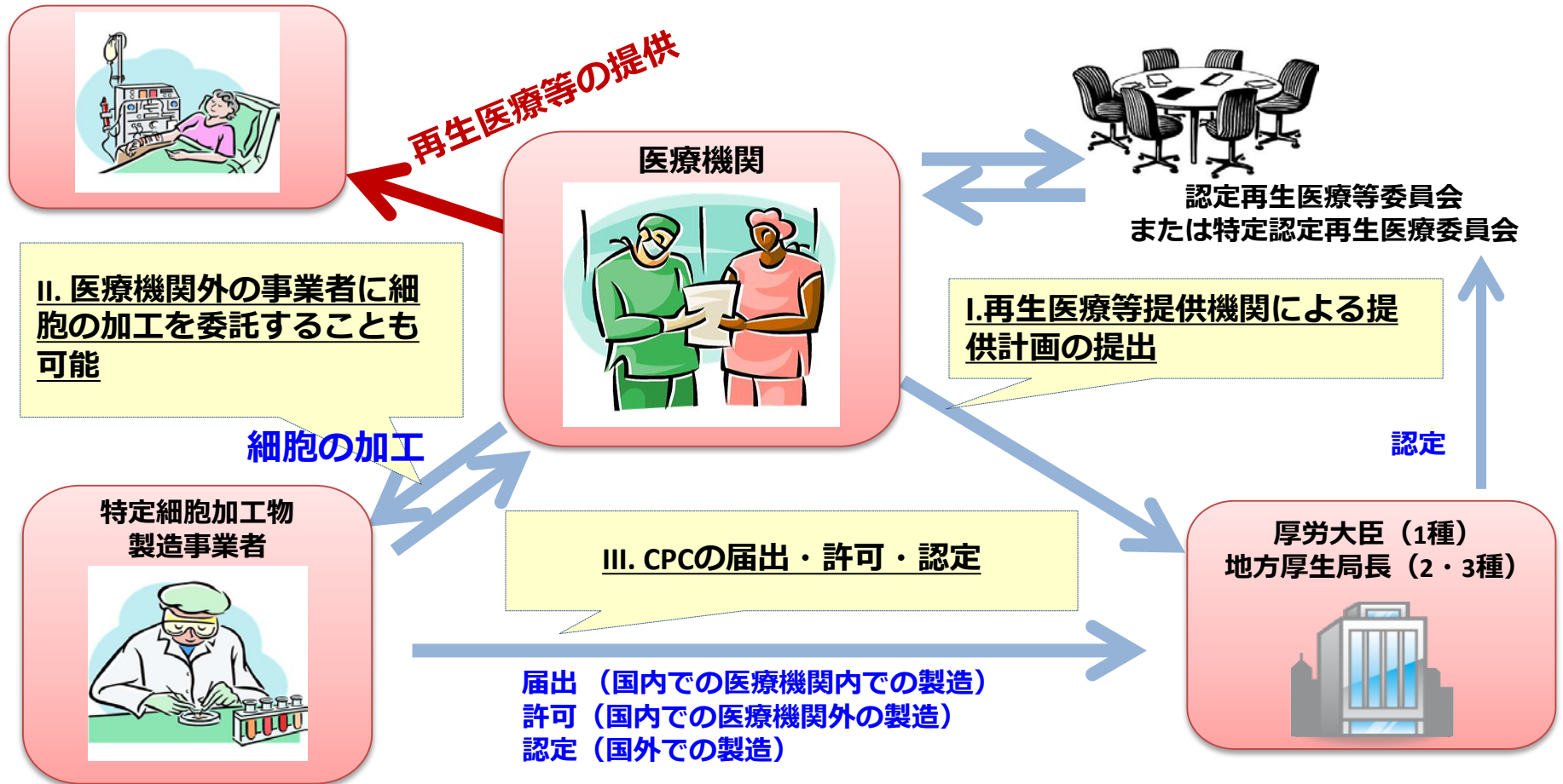
迅速性

安全性

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く

再生医療等安全性確保法の概要



再生医療等安全性確保法の概要



【よく聞く批判】

1. 有効性が不明なものを、有償で患者に投与している(治療の場合)
2. 患者から標準治療の機会を奪う可能性がある
3. 臨床研究はGCPに準拠していない(特にデータの品質保証面)
4. 審査がお手盛りになる可能性がある



6 arrested over unauthorized stem cell therapy using cord blood

KYODO NEWS August 27, 2017



国は、国民の健康の保護、有害事象発生の予防のために、厚労省への届け出なしに再生医療等を提供した医療関係者を逮捕することができる。

MATSUYAMA, Japan – Police on Sunday arrested a doctor and five others suspected of involvement in unauthorized stem cell therapies using blood from umbilical cords and placenta after childbirth.

The doctor who heads a clinic in Tokyo and people involved in cord blood sales are suspected to have administered cord blood to seven patients to treat cancer and as a beauty treatment. Each treatment is said to have cost 3 million to 4 million yen (\$27,400-\$36,600).

While hopes are high over the use of cord blood in the field of regenerative medicine to treat a number of diseases as it contains stem cells, the health ministry is concerned over the spread of costly medical services provided without clear scientific evidence and without ensuring sufficient safety.

The arrests were the first of anyone suspected of violating a law on regenerative medicine that came into force in 2014. The transplantation of cells could involve the risk of graft rejection and infection.

Medical institutions using stem cells are required to submit treatment plans beforehand for review by the health ministry, except for treating designated diseases such as leukemia.

The six suspects allegedly conducted the treatments without notifying the authorities.

Stem cell shots linked to outbreak of bacterial infection



At least 12 patients in Florida, Texas and Arizona became infected after getting injections, the Centers for Disease Control and Prevention said.

Dec. 21, 2018 / 6:24 AM GMT+9

By Associated Press

日本の再生医療等安全性確保法であれば、「事前に」取り締まり可能。逮捕もありうる。

臍帯血由来の
幹細胞製品
(FDA未承認)
の投与で
細菌感染12例
(死亡例なし)



製造に問題

Health officials on Thursday reported an outbreak of bacterial infections in people who got injections of stem cells derived from umbilical cord blood.

At least 12 patients in three states – Florida, Texas and Arizona – became infected after getting injections for problems like joint and back pain, the Centers for Disease Control and Prevention said. All 12 were hospitalized, three of them for a month or longer. None died.

Investigators don't think the contamination occurred at the clinics where the shots were given, because they found bacteria in unopened vials provided by the distributor, Liveyon, based in Yorba Linda, California.

Liveyon voluntarily recalled the stem cells in October.

日本では、(特定)認定再生医療等委員会が製造・品質を事前にチェックしている。

FDA wins case against Florida stem cell clinic



CNN News June 4, 2019



Health » Food | Fitness | Wellness | Parenting | Live Longer

International Edit

FDA wins major victory in campaign against stem cell clinic

By Kevin Flower, CNN

Updated 1359 GMT (2159 HKT) June 4, 2019



Photos: History of stem cells

Experts in the field of regenerative medicine believe one of the first areas of success when using stem cell-derived therapies will be the treatment of macular degeneration, which causes progressive loss of sight, and other retinal diseases. Click through the gallery to learn more about stem cell research.

1 of 16

Hide Caption



(CNN) — The US Food and Drug Administration won a major legal victory in its ongoing effort to crack down on clinics marketing bogus and potentially hazardous stem cell products.

On Monday, a federal judge in Miami granted the FDA an injunction to prevent the Florida-based US Stem Cell Clinic from offering treatments designed to create stem cells from body fat and administering them intravenously or directly into the spinal cords of patients to treat Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, chronic obstructive pulmonary disease and other serious conditions.

- マイアミの**連邦裁判所**がFDAに対し、フロリダに本拠を置くUS Stem Cell Clinicによる脂肪組織由来幹細胞を用いたパーキンソン病等の治療の**差し止めを許可**。

- 法廷で**FDAは**、クリニックが**過去4年間**、製品の微生物学的汚染を防止するための適切な手順の確立も遵守もしていなかったという**証拠を提出**し、患者を感染の危険にさらしたと主張。

「FDAの規制や連邦法に違反する未承認の幹細胞製品を販売することにより患者に危害を加える人々に対し、われわれは**訴訟を起こし続けていきます**。」



ピーター・マークス
CBER/FDA所長

再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（再生医療推進法）平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療

臨床研究

再生医療等安全性確保法

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

製造販売

薬機法（改正薬事法）

【平成25年11月20日成立、11月27日公布】
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

迅速性

安全性

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

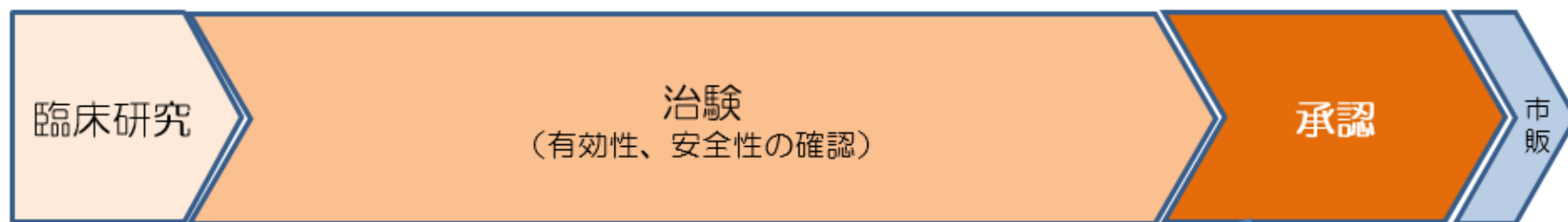
多くの製品を、より早く

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

改正の内容② 【条件及び期限付承認制度の導入】

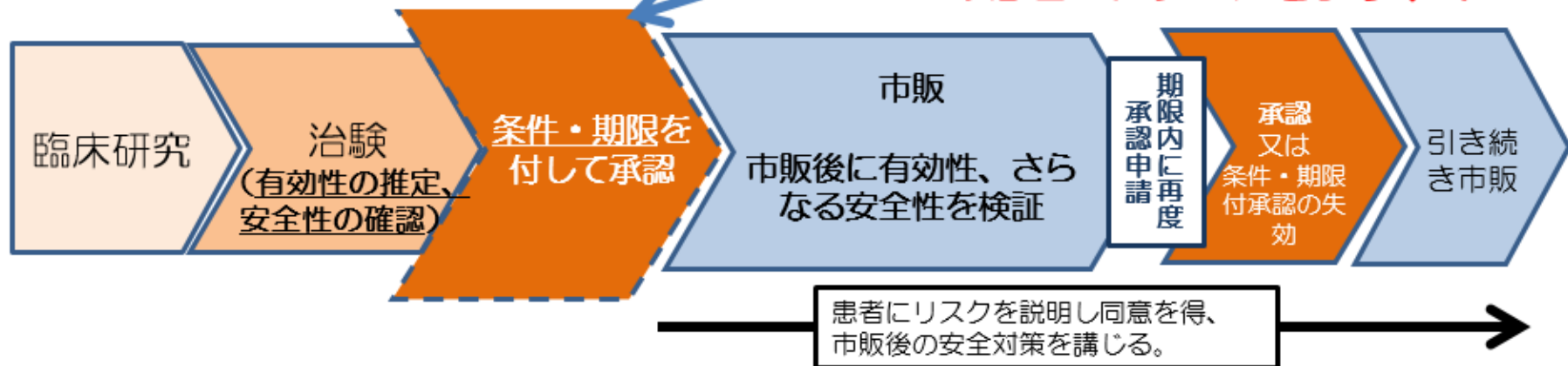
【従来の承認までの道筋】

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く！



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

・・・ただし、好意的な反響ばかりではない(1)

THIS WEEK

EDITORIALS

FUTURE-PROOF Short-term solutions to long-term issues p.164

WORLD VIEW Business must pull up its sustainable socks p.165



SEA ME? Cuttlefish switch off to evade marine predators p.166

Stem the tide

Japan has introduced an unproven system to make patients pay for clinical trials.

Japan has been working feverishly to stay at the cutting edge of research and clinical applications in regenerative medicine. It has invested billions of yen in induced pluripotent stem (iPS) cells — made by reprogramming an individual’s adult cells so that they can develop into any body tissue — and has overhauled its drug regulations to create a fast track to bring regenerative therapies to market.

The strategy is working, up to a point — in September, the first treatments were approved under the new law. According to bullish regenerative-medicine firms in Japan, the scheme is the fastest way to meet patients’ needs. Without it, they argue, treatments get bogged down in phased clinical trials that can take several years and cost hundreds

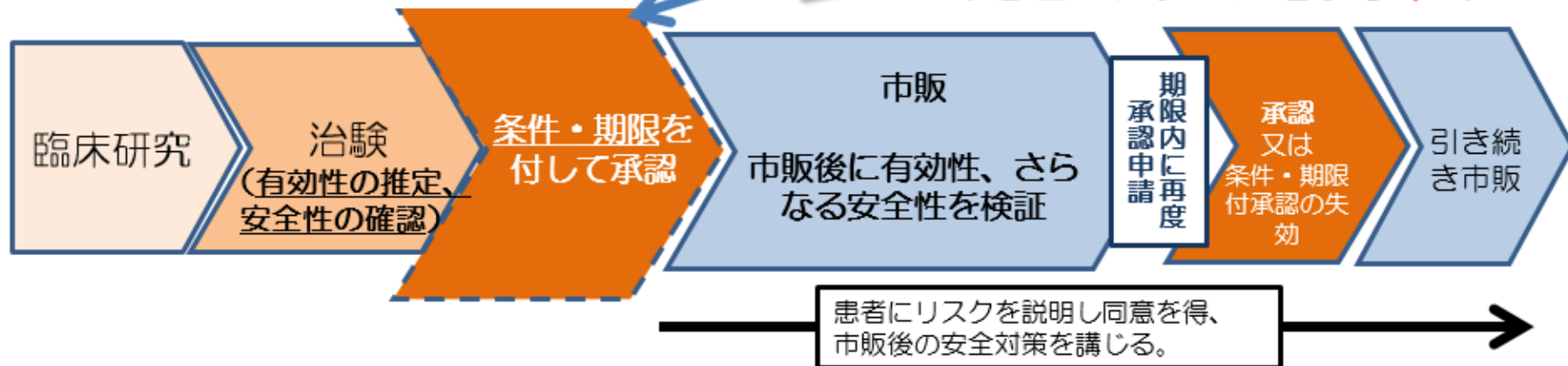
“Japan could find itself flooded with unsuccessful treatments.”

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

【よく聞く批判】

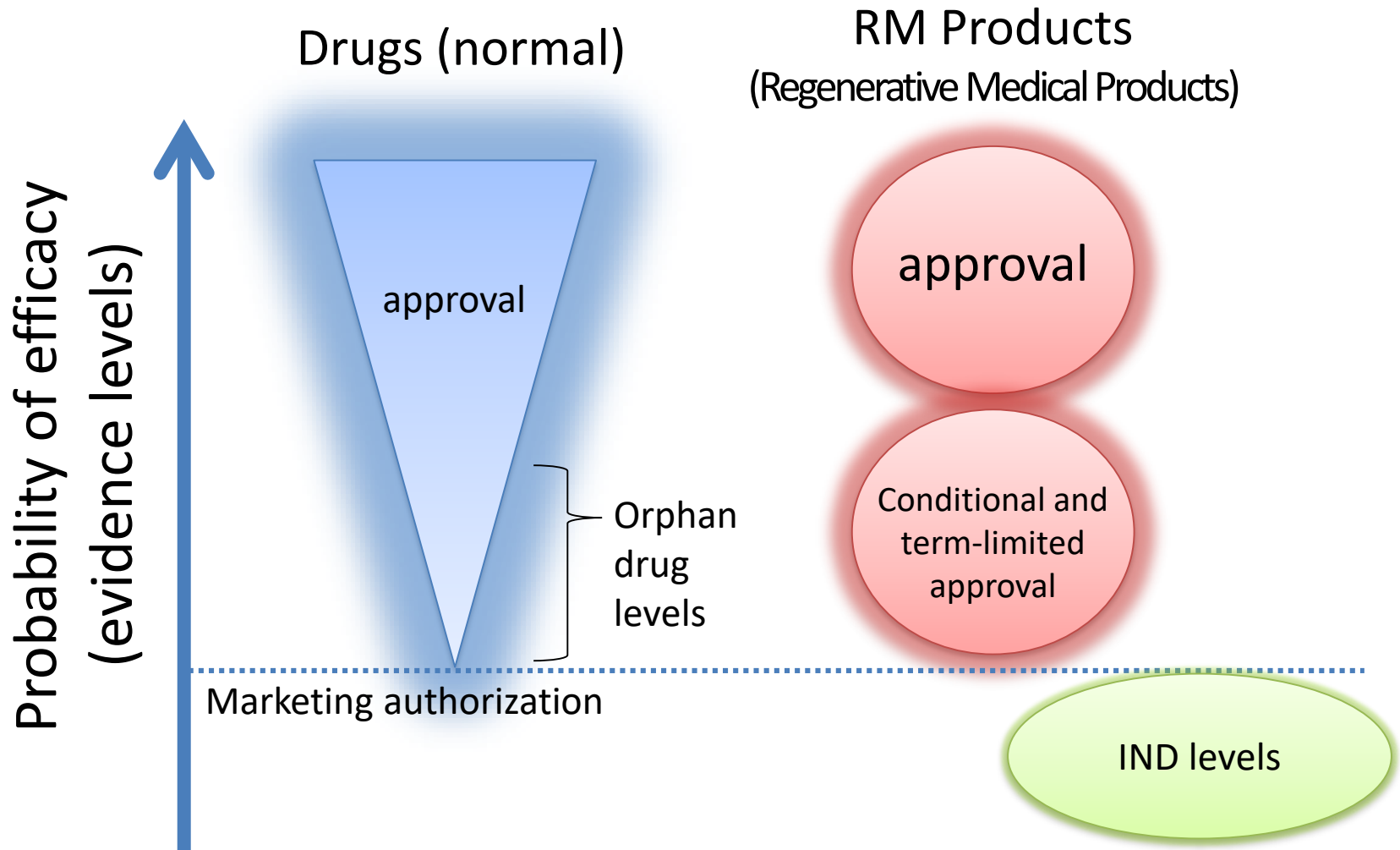
1. 有効性が不明なものを、有償で患者に投与している
2. 患者から標準治療の機会を奪う可能性がある
3. 開発者が負担すべき治験費用を、患者に負担させることになる

【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

Evidence Levels of Efficacy: Drugs (normal) vs. RM Products



Likely to Predict Efficacy (Clinical Benefit)

USFDA -Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses (57 FR 58958, Dec. 11, 1992)



- It applies to certain new drug products in treating **serious or life-threatening illnesses** and that provide meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments.
- **Approval based on a surrogate endpoint or on an effect on a clinical endpoint other than survival** or irreversible morbidity.
- The drug product has an effect on **a surrogate endpoint** that is **reasonably likely to predict clinical benefit** or on the basis of an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity..
- Approval will be subject to **the requirement that the applicant study the drug further, to verify and describe its clinical benefit.**
- Postmarketing studies would usually be studies already underway.
- FDA may **withdraw approval**, if a **postmarketing clinical study fails** to verify clinical benefit;

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(2)

【よく聞く批判】

特定の条件下、十分な有効性データなしで販売承認できる制度は日本だけでなく欧米にもある。

少なくともには必ず受ける

~~不明なものを、有償で患者に投与している~~

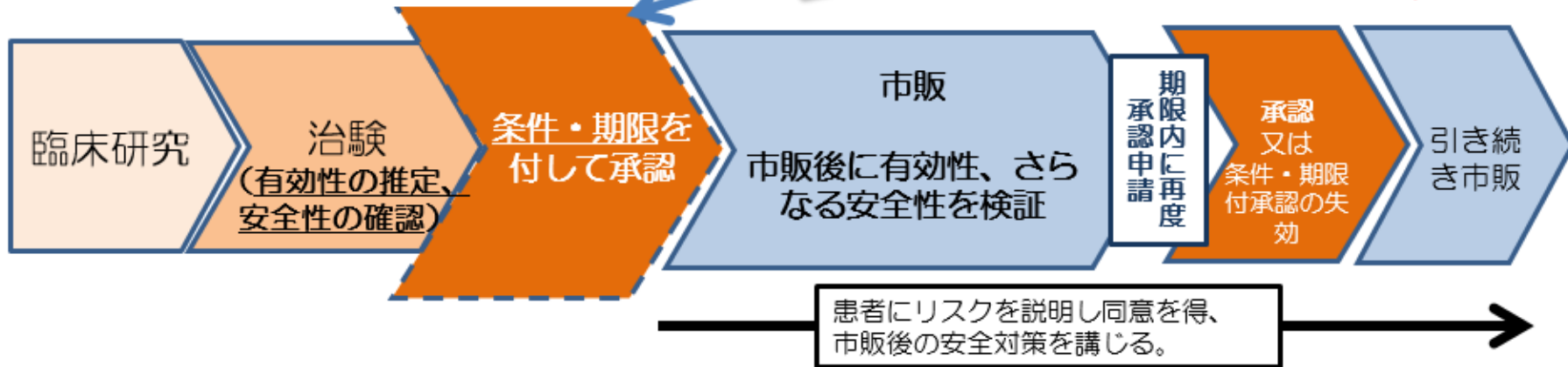
他に治療法のない重篤な疾患ならば

~~2. 患者から標準治療の機会を奪う可能性がある~~

重篤な疾患でなければ、患者の選択に委ねることもアリかも？(例: 歯科・美容外科)

~~3. 開発者が負担すべき治療~~

欧米の迅速／条件付承認も同様。しかも、日本には「国民皆保険」「高額療養費制度」があるので個人の負担はさほど重くはない。



- 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
- 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

RM Products Approved in Japan

Developer	Product	Target Disease	Investigator	Remarks
Japan Tissue Engineering	JACE (Autologous cultured epidermis)	Severe burn ^{*1} , Congenital Giant pigmented nevus ^{*2} , Epidermolysis bullosa ^{*3}	Prof. Ishikawa, Omori Hosp., Toho Univ. Med. Center	*1 Approved on Oct. 29, 2007 *2 Approved on Sep. 29, 2016 *3 Approved on Dec. 28, 2018
Japan Tissue Engineering	JACC (Autologous cultured cartilage)	Knee cartilage injury		Approved on Jul. 27, 2012
JCR Pharmatheuticals	TEMCELL (Allogenic MSCs)	Acute GVHD		Approved on Sep. 18, 2015
Terumo	Heart Sheet (autologous skeletal myoblast sheet)	Serious heart failure	Prof. Sawa (Osaka Univ.)	Approved on Sep. 18, 2015 (Conditional)
Nipro	Stemirac (Autologous MSCs/STR01)	Spinal cord injury	Prof. Honmou & Prof. Yamashita (Sapporo Med. Univ.)	Approved on Dec. 28, 2018 (Conditional) SAKIGAKE designated
Novartis	Kymriah (Autologous Chimeric Antigen Receptor T-cells)	Relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL) and adult patients with r/r diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)		Approved on Mar. 26, 2019
AnGes	Collatogene (HGF plasmid)	Chronic arterial occlusion	Prof. Morishita (Osaka Univ.)	Approved on Mar. 26, 2019 (Conditional)

・・・好意的な反響ばかりではない(2)

ステミラック(脊髄損傷治療用の自家MSC)の 条件・期限付き承認に対する批判

「この承認は、臨床試験の実施方法について過去70年間に研究者が学んだことすべてから一歩後退するものです。」

James Guest, spinal cord injury researcher

「この試験がデザイン通りだとすれば、有効性は明らかになりえない」

Bruce Dobkin, , spinal cord injury researcher

「リスクのある有効性安全性が不明でリスクのある治療に対して患者から料金を取るのとは道徳的出ないと思う。」

Arnold Kriegstein, stem cell researcher

Nature 565, 535–536; 2019 and Nature 565, 544–545; 2019.



A stem-cell treatment for spinal-cord injuries will soon be available in Japan.

JAPAN Stem-cell therapy raises concerns

Independent researchers warn that approval is premature.

BY DAVID CYRANOSKI

Japan has approved a stem-cell treatment for spinal-cord injuries — the first such therapy for this kind of injury to receive government approval for sale to patients.

“This is an unprecedented revolution of science and medicine, which will open a new era of health care,” says oncologist Masanori Fukushima, head of the Translational Research Informatics Center, a Japanese government organization in Kobe that has been giving advice and support to the project for more than a decade.

But ten specialists in stem-cell science or spinal-cord injuries, who were approached for comment by *Nature* and were not involved in the work or its commercialization, say the approval is premature, because there is insufficient evidence that the treatment works. Many of them say the approval for the therapy, which is injected intravenously, was based on a small, poorly designed clinical trial.

They say that the trial’s flaws — including that it was not double-blinded — make it difficult to assess long-term efficacy, because it is hard to rule out whether patients might have recovered naturally. And, although the cells used — which are extracted from a patient’s bone marrow and known as mesenchymal stem cells (MSCs) — are thought to be safe, the infusion of stem cells into the blood has been connected with dangerous blood clots in the lungs. And all medical procedures carry risks, which makes them hard to justify unless

they are proven to offer a benefit.

“This approval is an unfortunate step away from everything researchers have learned over the past 70 years about how to conduct a valid clinical trial,” says James Guest, a neurosurgeon at the Miami Project to Cure Paralysis at the University of Miami in Florida.

One inventor of the treatment, neurosurgeon Osamu Homou of Sapporo Medical University in Japan, says he plans to publish a scientific paper that will discuss the clinical trial and safety issues. “I think it is very safe.” He says he did not do a double-blinded study because Japan’s regulations do not require it. “The most important point is that the efficacy is dramatic and definitive,” adds Fukushima.

The unpublished results describe a trial of 13 people who had experienced spinal-cord injuries in the past 40 days. The team found that infusions of MSCs, which had been multiplied in the lab after they were extracted, helped the injured volunteers to regain some of the sensation and movement they had lost.

EARLY GREEN LIGHT

On the basis of these results, Japan’s health ministry last month gave conditional approval for the treatment, called Stemirac. In the clinical trial, about 50 million to 200 million MSCs were intravenously infused back into patients 40 days after their injury to help repair the damage. The team can market and sell the therapy as long as they collect data from the participants over the next seven years that show that it works. People could start paying

・・・好意的な反響ばかりではない(2)



厚生労働省の反論

脊髄損傷に対する幹細胞治療の承認に対してなされた批判は受け入れがたいと考える。

「この承認は、臨床試験の実施方法について過去70年間に研究者が学んだことすべてから一歩後退するものです。」

James Guest, spinal cord injury researcher

「この試験がデザイン通りだとすれば、有効性は明らかになりえない」

Bruce Dobkin, spinal cord injury researcher

この治療法では、患者の骨髄由来の幹細胞を体外で培養してから患者に戻すものである。したがって、**二重盲検試験はそもそも不可能であり、対照群に対してシャム手術を行うことは倫理的問題がある。**

「リスクのある有効性安全性が不明でリスクのある治療に対して患者から料金を取るのとは道徳的出ないと思う。」

Arnold Kriegstein, stem cell researcher

再生医療製品に対する条件・期限付承認制度の下では、条件・期限付製造販売承認を受けた製品は、指定期間内に市販後の研究で有効性が実証される場合にのみ正式な製造販売承認が与えられる。

Stemiraは国民健康保険でカバーされているので、患者の支払いは無理のないレベルに固定されている。

Correspondence (Nature 569, 40; 2019)



A stem-cell treatment for spinal-cord injuries will soon be available in Japan.

Stem-cell therapy

BY DAVID
Japan has
for spinal
therapy
government approval for sale to patients.
"This is an unprecedented revolution of science and medicine, which will open a new era of health care," says oncologist Masanori Fukushima, head of the Translational Research Informatics Center, a Japanese government organization in Kobe that has been giving advice and support to the project for more than a decade.
But ten specialists in stem-cell science or spinal-cord injuries, who were approached for comment by Nature and some not involved in the work, approval is
cient evide
of them sa
injected
poorly des
They sa
that it was
ficult to as
hard to rui
recovered
used — w
bone marr
stem cells (M
the infusion of stem cells into the blood has been connected with dangerous blood clots in the lungs. And all medical procedures carry risks, which makes them hard to justify unless
surgeon at the Saitama Project to Cure Paralysis at the University of Miami in Florida.
One inventor of the treatment, neurosurgeon Osamu Homma of Sapporo Medical University in Japan, says he plans to publish a scientific paper that will discuss the clinical trial and safety issues. "I think it is very safe." He says he did not do a double-blind study because Japan's regulations do not require it. "The most important point is that the efficacy is dramatic and definitive," adds Fukushima. "The randomized, double-blind, a trial of

・・・好意的な反響ばかりではない(2)



JSRM



日本再生医療学会の反論

記事内容に同意できる点が多いものの、承認された治療薬がない疾患の患者に一日でも早く治療を届けるためにはスピードに欠けており、日本の制度のような新しいアプローチも必要だと考えています。

「この試験がデザイン通りだとすれば、有効性は明らかになりえない」

James Guest, spinal cord injury researcher

「この試験がデザイン通りだとすれば、有効性は明らかになりえない」

必ずしもすべての製品でRCTが必須とは考えていません。




...RCTに依らない手法によるデータに基づいた期限・条件付き製造販売承認が許容されるには、論文の公開などにより治験デザインとデータの解釈の妥当性に関して科学的議論を経た上で、有効性が合理的に推定できることが重要です。すなわち、議論のために必要な可能な限りの情報開示が必要であることについては、Nature誌と同意見です。

「リスクのある有効性安全性が不明でリスクのある治療に対して患者から料金を取るのとは道徳的出ないと思う。」

有効性・安全性を調査する方法について、承認申請時に明らかにする必要性についても、意見を同じくする点です。
...公共性の高いデータベースを利用し、評価を行うことが推奨されるべきです。

これまでの治療手段とは異なった特性を持つ再生医療等製品の承認制度には、再生医療等製品の特性を鑑みた新しいアプローチも必要であるとJSRMは考えます。

Early Access Schemes of ICH Three Parties




US 	EU 	JAPAN 
Priority Review	Accelerated Assessment	Priority Review
<p>Accelerated approval for serious or life-threatening illnesses</p>	<p>Conditional marketing authorisation (MA)</p> <p>MA under exceptional circumstances</p>	<p>Conditional approval for Oncology drugs & Orphan drugs</p> <p>Conditional & term-limited approval for RM products</p>
<p>Breakthrough therapy & Fast Track designation</p> <p>RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy) designation</p>	<p>Hospital Exemption</p> <p>PRIME (PRiority MEdicines) scheme</p>	<p>Forerunner Review Assignment ("SAKIGAKE")</p>

Each agency has unique approaches to accommodate patient access to medicines although they have certain similarity.

日米欧の迅速販売承認制度

国／地域	名称	導入年	内容
 日本	再生医療等製品の条件・期限付き承認	2014	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 安全性が確認され、かつ ◆ 有効性が推定される ◆ 再生医療等製品に対し、厚生労働大臣が条件と期限を付して製造販売承認を与えることのできる制度。 ◆ 適用された製品については、最長7年間の期間制限内に市販後調査の後、承認申請を再提出する必要がある。
 米国	医薬品の迅速承認 (Accelerated Approval)	1992	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重篤な状態を対象疾患とし、 ◆ 従来の治療法よりも優れた利点を持つ可能性がある医薬品の場合、 ◆ 臨床的ベネフィットが合理的に推定できるような有効性が代替または中間臨床エンドポイントにおいて示されるならば、FDAは迅速に販売承認を与えることができる。 ◆ この制度で承認を受けた場合は、予想された臨床上のベネフィットを確認するために市販後調査が必要。製品のベネフィットがリスクを上回っていないことが明らかになった場合は、当局はその承認を取り消すことができる。
 EU	医薬品の条件付販売承認 (Conditional Marketing Authorisation) と 医薬品の例外的承認 (Authorisation under Exceptional Circumstances)	2006	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 重篤なまたは生命を脅かす疾患の治療・予防または診断を目的としているか、 ◆ 緊急的な使用であるか、または ◆ オーフアンドラッグとして指定されている医薬品の場合、販売承認を与えることができる制度。 <p>ただし当該医薬品が以下の4条件を満たしている必要がある：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 既存のエビデンスから、当該医薬品のベネフィットがリスクを上回ると考えられること ● 申請者が包括的な市販後データを収集できること ● まだ満たされていない医療ニーズを補完するものであること ● 限られたデータに基づき承認することによるリスクよりも迅速に利用可能とすることによるベネフィットの方が大きいこと <p>◆ 申請者はベネフィットを確認するために市販後データを収集し続けなければならない。ベネフィットがそのリスクを上回るものではないと判断された場合には承認取消もありう</p> <p>なお、対象疾患が非常にまれである場合、ならびに完全な情報を収集することが不可能な場合または非倫理的であると見なされる場合には、例外的な状況下であるとして、EMAは安全性・有効性に関する包括的データがない治療法に対して条件付承認を与えることができる(「例外的承認」(authorisation under exceptional circumstances))</p>

細胞加工製品の薬事規制(患者のアクセスの確保)

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	厚労省/PMDA	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載, は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤 または 医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発) の場合のみ必須	商業目的・非商業目的 に拘わらず必須	商業目的・非商業目的 に拘わらず必須
品質・製造管理の基準	GCTP	GMP または QMS (QSR)	GMP (ATMP向けGMP)
有効性の確認なしでの 条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例) RMAT(先進再生医学療法)	Conditional marketing authorisation (MA) MA under exceptional circumstances Hospital Exemption
治験を建前・前提とした 未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法 (治験薬を特定細胞加工物として 治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局の許可の下、当該 国内限定で臨床利用)
未承認製品(治験を建前と しない)の使用	再生医療等安全性確保法 (特定細胞加工物を用いた 臨床研究・自由診療)	なし (州政府レベルでは容認 しているところもあるが、 連邦政府からは警告)	Special Exemption (各国の許可の下、当該国限定で 臨床利用) Hospital Exemption (EMA未承認という意味で該当)

ATMP規制の例外規定

[Reg (EC) No 1394/2007 Article 28]



“Hospital Exemption” 「病院特例」

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

重篤な疾患だけを対象とするとは
言っていない点に注意

有効性データは必要ない

「有効性」「安全性」とは
言っていない点に注意

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]

細胞加工製品の薬事規制(患者のアクセスの確保)

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	厚労省/PMDA	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載, は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤 または 医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発) の場合のみ必須	商業目的・非商業目的 に拘わらず必須	商業目的・非商業目的 に拘わらず必須
品質・製造管理の基準	GCTP	GMP または QMS (QSR)	GMP (ATMP向けGMP)
有効性の確認なしでの 条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例) RMAT(先進再生医学療法)	Conditional marketing No. 1 Exemption No. 2 Exemption
治験を建前・前提とした 未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法 (治験薬を特定細胞加工物として 治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局の許可の下、当該 国内限定で臨床利用)
未承認製品(治験を建前と しない)の使用	再生医療等安全性確保法 (特定細胞加工物を用いた 臨床研究・自由診療)	なし (州政府レベルでは容認 しているところもあるが、 連邦政府からは警告)	Special Exemption (各国の許可の下、当該国限定で 臨床利用) Hospital Exemption (EMA未承認という意味で該当)

治験参加不適格な
患者が主な対照




Special Exemption
(各国の許可の下、当該国限定で
臨床利用)
Hospital Exemption
(EMA未承認という意味で該当)

Hospital Exemption vs. Specials



	Specials	Hospital Exemption
Legal basis	Art. 5 (1) of Directive 2001/83/EC (Compassionate use on a named patient basis)	Art. 28 (2) ATMP regulation amending art. 3 of Dir. 2001/83/EC
Authorisation	No product licence but manufacturer licence	
Qualified Person	NO	
Scope	Any medicinal product including ATMPs	ATMPs only
Purpose	For special (clinical) needs of an individual patient	For an individual patient
Use	No restriction	Hospital
Movement	YES, possible export/import	NO, preparation and use within the same Member State
Evolution	Stopped once marketing authorisation obtained	<i>Nothing is said</i>

細胞加工製品の薬事規制(患者のアクセスの確保)

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	厚労省/PMDA	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載, は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤 または 医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発)の場合のみ必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須
品質・製造管理の基準	GCTP	GMP または QMS (QSR)	GMP (ATMP向けGMP)
有効性の確認なしでの条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例) RMAT(先進再生医学療法)	Conditional marketing No pre-clinical data No efficacy exemption
治験を建前・前提とした未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法 (治験薬を特定細胞加工物として治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局の許可の下、当該国内限定で臨床利用)
未承認製品(治験を建前としない)の使用	再生医療等安全性確保法 (特定細胞加工物を用いた臨床研究・自由診療)	なし (州政府レベルでは容認しているところもあるが、連邦政府からは警告)	Special Exemption (各国の許可の下、当該国限定で臨床利用) Hospital Exemption (EMA未承認という意味で該当)

治験参加不適格な患者が主な対照

Treatment Use,
Emergency Use IND,
Single Patient IND, etc.

Special Exemption
(各国の許可の下、当該国限定で臨床利用)
Hospital Exemption
(EMA未承認という意味で該当)

Single Patient Expanded Access (so called “Compassionate Use”)



- **Emergency Requests:**

In an emergency situation, **the request to use an unapproved investigational drug may be made via telephone or other rapid means** of communication, and authorization to ship and use the drug may be **given by the FDA official over the telephone**. In these situations, known as emergency IND (eIND) requests, shipment of and treatment with the drug may begin prior to FDA’s receipt of the written IND submission that is to follow the initial request.

- **Non-emergency Requests:**

In a non-emergency situation, **a written request (IND) for individual patient use of an investigational drug must be submitted to the FDA**. The investigational drug may be shipped and treatment of the patient **may begin 30 days after the application is received by FDA or earlier if notified by the FDA that treatment may proceed**. These non-emergency requests are known as **individual patient INDs**, or **single patient expanded access** requests.

OOS (Out-of-Specification, 規格外品) の扱い

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products



11.5. Administration of out of specification products

Exceptionally, the administration of the cells/tissues that are contained in a cell/tissue based **ATMP that is out of specification** may be necessary for the patient. Where the administration of the product **is necessary to avoid an immediate significant hazard to the patient and taking into account the alternative options for the patient and the consequences of not receiving the cells/tissues contained in the product, the supply of the product to the treating physician is justified.**




When the request of the treating physician is received, **the manufacturer should provide the treating physician with its evaluation of the risks and notify the physician that the out of specification product is being supplied to the physician at his/her request.** The

confirmation of the treating physician that the product should be recorded by the manufacturer. In a clinical trial, the sponsor of such event

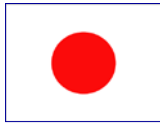
日本で製販業者が規格外品を供給することができるか？
薬事治験？ 再生安全性確保法下？

authority. **For marketed products, the marketing authorisation holder and the supervisory authority for the site of the batch release should be informed.**

細胞加工製品の薬事規制(患者のアクセスの確保)

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	厚労省/PMDA	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載, は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤 または 医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発)の場合のみ必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須
品質・製造管理の基準	治験開始には薬機法上、「30日調査」が必要(例外なし!)	GMP または QMS (QSR)	GMP (ATMP向けGMP)
有効性の確認なしでの条件付き販売承認		HDE(人道的機器特例) RMAT(先進再生医学療法)	Conditional marketing authorisation (MA) MA under exceptional circumstances Hospital Exemption
治験を建前・前提とした未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法(治験薬を特定細胞加工物として治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use(各国規制当局の許可の下、当該国内限定で臨床利用)
未承認製品(治験を建前としない)の使用	再生医療等安全性確保法(特定細胞加工物を用いた臨床研究・自由診療)	使用する各医療機関につき再生医療等委員会の審査&製造事業者の許可・認定	Special Exemption(各国の許可の下、当該国限定で臨床利用) Hospital Exemption(EMA未承認という意味で該当)

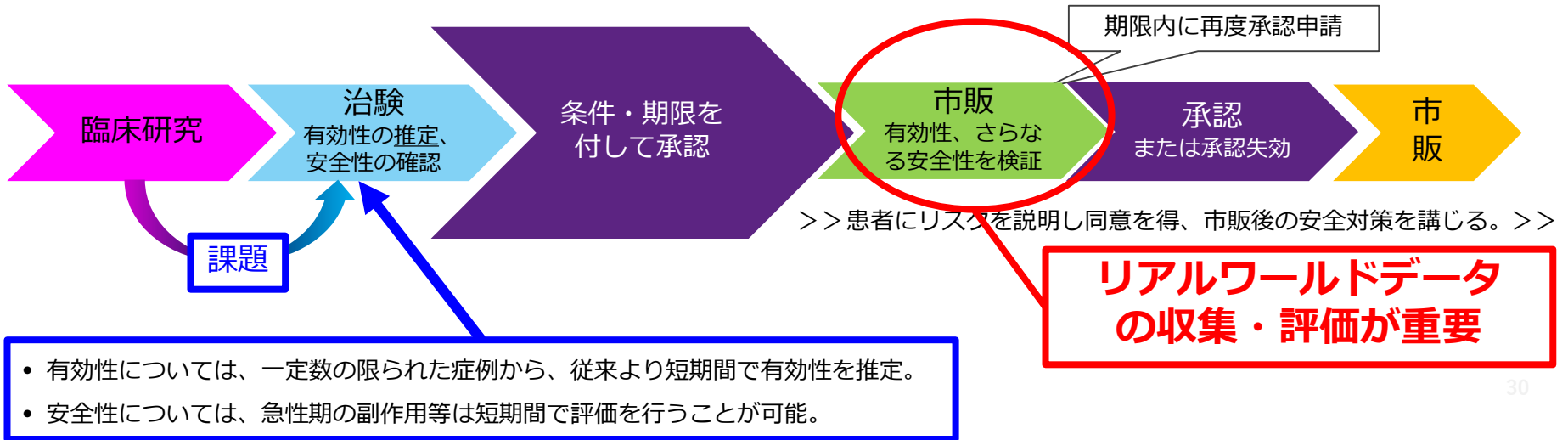
日本の規制上の2つの大きな課題



□従来の承認までの道筋



□再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度 (H26.11~)



再生医療等臨床研究データベースの構築と応用・発展



委託費

日本眼科学会

心臓学会

日本整形
外科学会

...



システム
貸与

連携

連携

連携

2F 臨床研究ごとに特有の項目

他家RPE
懸濁液
移植

重症
心不全に
おける
骨格筋
筋芽細胞
シート

整形外科
領域

...

2F 製品ごとに特有の項目

眼科領
域製品

心臓領
域
製品

整形外科
領域製品

...

1F 共通の基本項目

基本情報／患者同意情報／有害事象情報
／疾病等情報／研究中止・調査終了情報



臨床研究／治療情報

1F 共通の基本項目

基本情報／患者同意情報／有害事象情報
／疾病等情報／研究中止・調査終了情報



製品市販後調査

製品開発

SKIP

幹細胞
アーカイブ

幹細胞の
プロフィール
& 論文情報

使用した
幹細胞の
保管事業

リバーストランスレーショナルリサーチ(品質検証・改善)



臨床研究データベースにも**CSV (Computerized System Validation)**を適用(=データ品質保証)することで、リアル・ワールド・データの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

National Regenerative Medicine Database (NRMD)の紹介

(日本語)

<https://www.youtube.com/watch?v=s3wdgnYZ-l8>

(English)

<https://www.youtube.com/watch?v=LVCLVkJPzrNQ>

医薬品開発にリアル・ワールド・エビデンスを活用する 枠組み整備に向けたFDAの方針(2018年12月)



FRAMEWORK FOR FDA'S **REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM**

December 2018
www.fda.gov

Table of Contents

Introduction	3
Definitions of Real-World Data and Real-World Evidence	4
Scope of RWE Program Under 21st Century Cures Act	7
Current Use of RWD for Evidence Generation	8
Generating Evidence Regarding Safety and Effectiveness	8
Supporting FDA's Regulatory Decisions of Effectiveness	9
Trial Designs Using RWD to Generate Evidence	11
Framework for Evaluating RWD/RWE for Use in Regulatory Decisions	13
Using Trials or Studies with RWD/RWE for Effectiveness Decisions.....	13
Assessing Fitness of RWD for Use in Regulatory Decisions	14
Potential for Study Designs Using RWD to Support Effectiveness	19
Regulatory Considerations for Study Designs Using RWD	22
Data Standards – Appropriate Data Standards for Integration and Submission to FDA.....	24
Stakeholder Engagement	26
Conclusion	27
Glossary	28
References.....	30
Appendix	34

Ⅱ. 開発環境のギャップ分析

湘南Health Innovation Park

横浜市立大学



神奈川県庁

理化学研究所



KISTEC



慶應義塾日吉キャンパス



慶應義塾新川崎タウンキャンパス

殿町WRC



羽田空港





リサーチコンプレックス推進プログラム 殿町拠点

世界に誇る社会システムと技術の革新で新産業を創る Wellbeing Research Campus (WRC)

中核機関： 慶應義塾大学

提案自治体： 川崎市、神奈川県、横浜市、東京都大田区

提案機関： 東京大学、東京工業大学、横浜市立大学、理化学研究所 神奈川県立産業技術総合研究所
富士フイルム株式会社、CYBERDYNE株式会社

参画機関： 横浜国立大学、東邦大学、国立医薬品食品衛生研究所、実験動物中央研究所
川崎市産業振興財団、大田区産業振興協会
味の素株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
ヤマトロジスティックス株式会社、株式会社ケイエスピー、株式会社横浜銀行
ペプチドリーム株式会社、イーピーエス株式会社、株式会社ダナフォーム

地域のオープンイノベーション拠点間連携

世界と戦うオープンイノベーション機能を地域力を結集して構築・運営

事業展開を発展、効果を拡大！

- ☆拠点から地域、全県へ
- ☆最先端医療分野からヘルスケアへ

⇒ベンチャー支援策の連携や共同研究の推進で、
地域の産業振興や人材育成（教育）などへ貢献

平成30年4月6日
神奈川県と武田薬品工業(株)で覚書締結
同年4月13日
湘南ヘルスイノベーションパーク開所

神奈川県

武田薬品工業(株)



最先端医療産業の
オープンイノベーション
拠点形成

湘南ヘルスイノベーションパーク



KSP



かながわサイエンスパーク



殿町



ライフイノベーションセンター

ヘルスケア分野の産業創出

県内外から主要プレイヤーが集結！

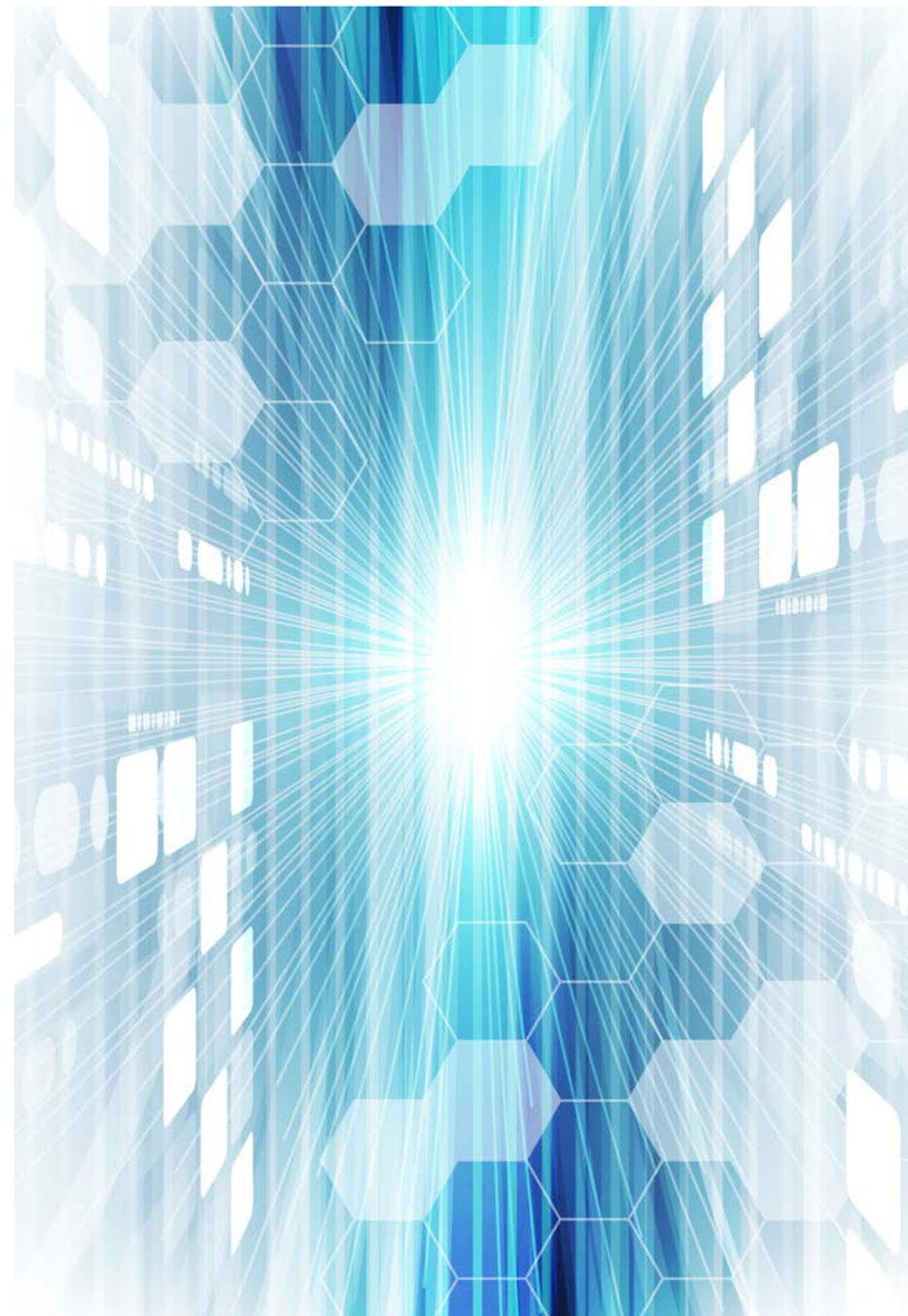
有望ベンチャー企業

アカデミア、研究機関

地域異業種企業

地元自治体

再生医療の実現に向けた 課題と提言



出典: 藤本利夫博士 BioJapan (H30.10.12) 発表資料

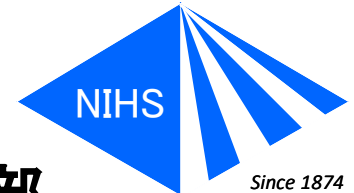
<https://www.shonan-health-innovation-park.com/siteassets/pdfs/biojapan2018/181030map-cellm-jp.pdf>

Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>



<その他のお役立ち資料>

Arthur D Little

平成29年度我が国におけるデータ駆動型社会に係る基盤整備
「根本治療の実現」に向けた適切な支援のあり方の調査

経済産業省

http://www.meti.go.jp/meti_lib/report/H29FY/000111.pdf

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/column/16/111300027/>

<その他のお役立ち資料>

産業競争力懇談会 COCN 2018年度プロジェクト 最終報告(2019年2月) 【iPS 細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築】

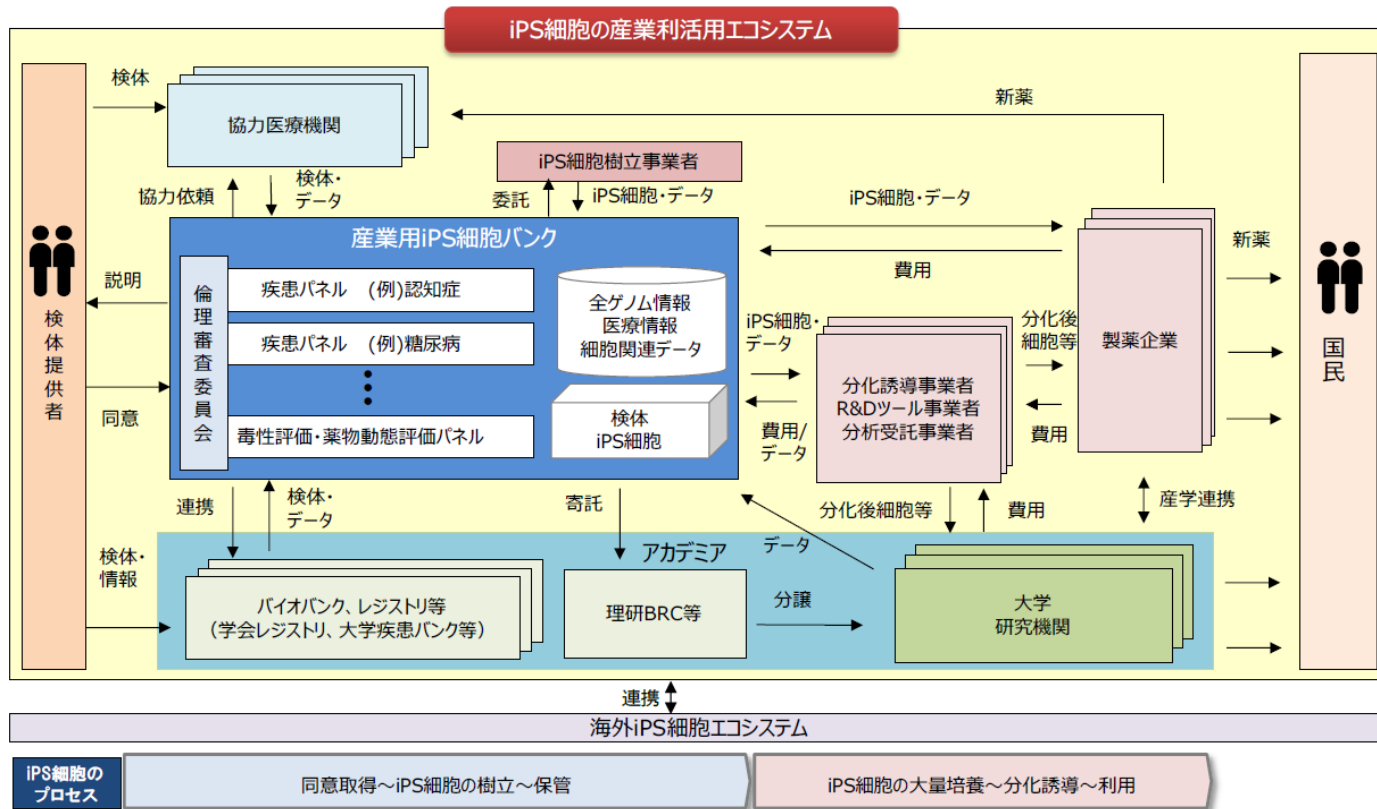
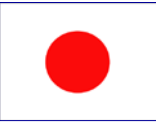


図:iPS 細胞の産業利活用エコシステムのあるべき姿

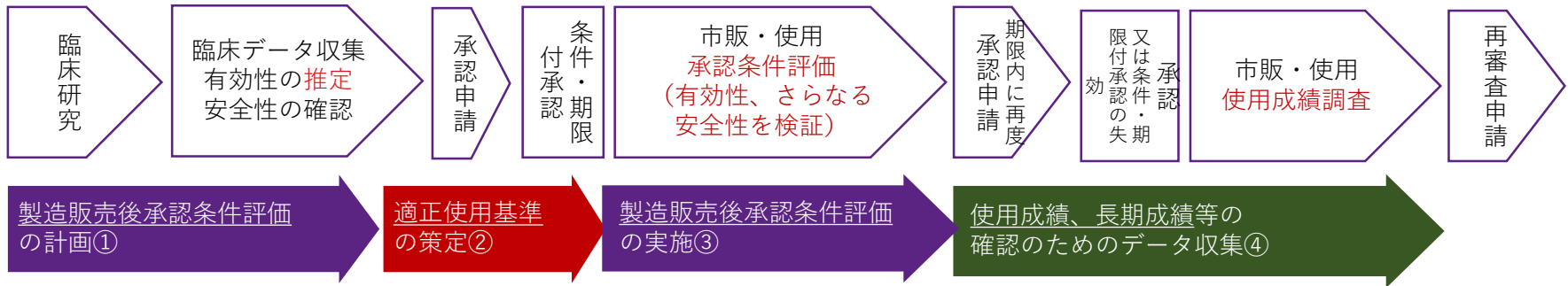
<http://www.cocn.jp/report/thema107-L.pdf>

条件・期限付承認の望ましい開発像



■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。



関連する学会と連携：
(イメージ)

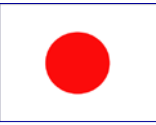
開発者



A学会
B学会
C学会

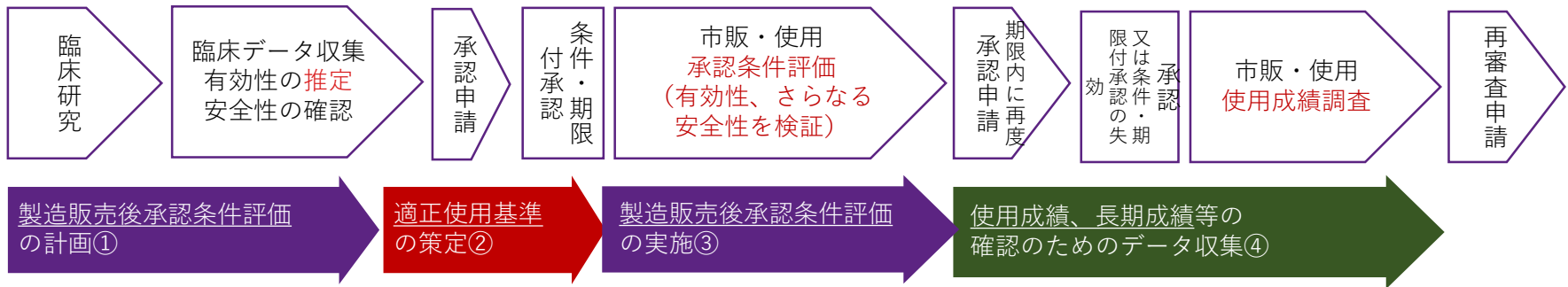
レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用
* CSV対応

条件・期限付承認の望ましい開発像



■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。



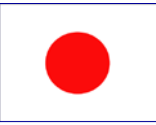
①③製造販売後承認条件評価

- 開発段階で、関連する学会と連携の上で、製造販売後承認条件評価（市販後のデータ収集・評価など）を計画し、製造販売後のリスク分析に関する資料として申請資料に添付。
- 製造販売後承認条件評価を適切に実施することを前提として、安全性、有効性等を確認し、条件及び期限を付して承認。
- 製造販売後承認条件評価を承認条件とすることで、その実施を担保。
- 関連する学会と連携の上で、学会が構築するレジストリーにより収集された市販後データを製造販売後条件評価に活用（外部対照症例のデータも収集）



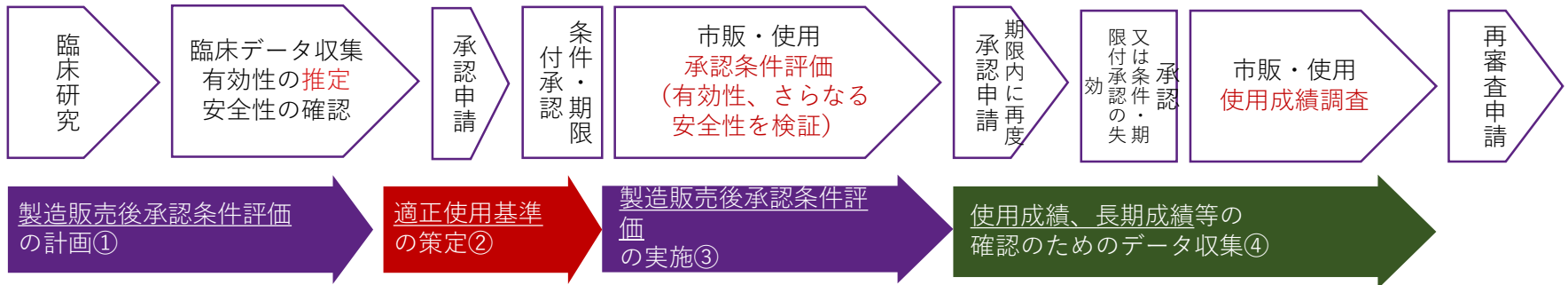
レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用
* CSV対応

条件・期限付承認の望ましい開発像



■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。

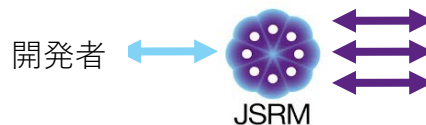


②適正使用基準

- 申請段階で、関連する学会と連携の上で、適正使用基準（実施医、実施施設、対象患者等の要件等）の策定を行う。
- 治験の段階から市販後の製品の適正使用方法策について、学会と連携を図る。
- 市販後の適正使用のための検査項目については、製造販売後承認条件評価基本計画に記載することで、実施目的を明確化。



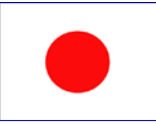
厚生労働省 関連する学会と連携：
（イメージ）



A学会
B学会
C学会

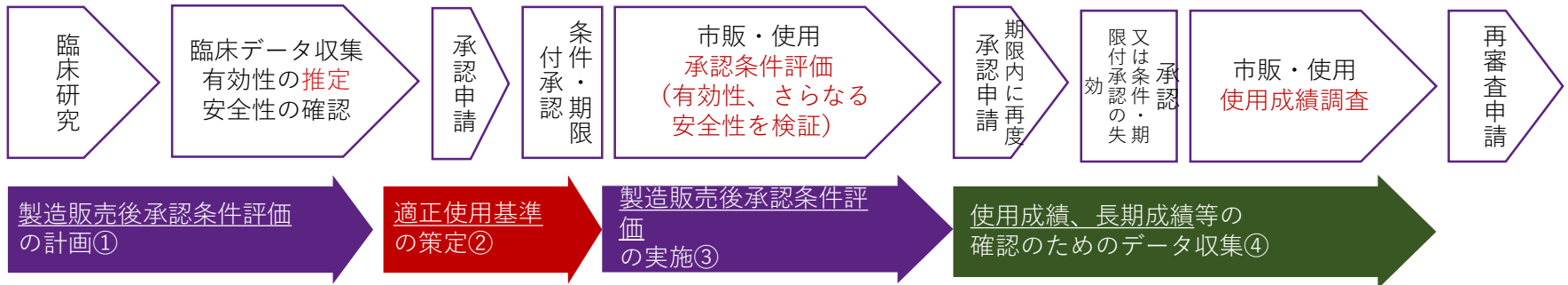
レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用
* CSV対応

条件・期限付承認の望ましい開発像



■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。

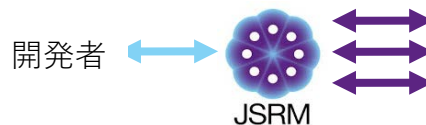


④使用成績調査

- 市販後成績調査データについては、学会が構築するレジストリにおいて収集し、再審査データとして使用する。
- 治験の段階から市販後の製品の適正使用方法策について、学会と連携を図る。
- 市販後の適正使用のための検査項目については、製造販売後承認条件評価基本計画に記載することで、実施目的を明確化する。



厚生労働省 関連する学会と連携：
(イメージ)



A学会
B学会
C学会

レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用
* CSV対応