



令和4年3月22日
神戸

2021 年度 神戸再生医療勉強会(第4回)

細胞加工製品の開発における品質評価と規制上の課題

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

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
および厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。



課題1：自然科学のリテラシー vs. 規制上のリテラシー

有効性の「確認」「推定」とは何か？



ワクチンや治療薬の「緊急承認」制度 新たに設定へ 政府

2022年3月1日 10時57分

新型コロナワクチンの承認などが海外に比べて遅れたと指摘されたことを受け、政府は3月1日の閣議で、ワクチンや治療薬を「緊急承認」できる制度を新たに設けるとした法律の改正案を決定しました。

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20220301/k10013506511000.html>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律案の概要（緊急時の薬事承認部分）

第7回医薬品開発協議会

資料2-4

令和4年2月28日

改正の趣旨

緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、条件や期限付の承認を与える迅速な薬事承認の仕組みを整備する。

改正の概要

緊急時の薬事承認

緊急時の迅速な薬事承認を可能とするため、以下の仕組みを新たに整備する。

① 適用対象となる医薬品等の条件

- 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するために緊急に使用されることが必要な医薬品等について、他に代替手段が存在しない場合とする。

② 運用の基準

- 安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、薬事承認を与えることができることとする。

③ 承認の条件・期限

- 有効性が推定された段階で承認を行うことから、承認に当たっては、当該承認の対象となる医薬品等の適正な使用の確保のために必要な条件及び短期間の期限を付すこととする。

④ 迅速化のための特例措置

- 承認審査の迅速化のため、GMP調査、国家検定、容器包装等について特例を措置する。

施行期日

公布の日

薬事承認制度の比較

<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/iyakuhin/dai7/siryou2-4.pdf>

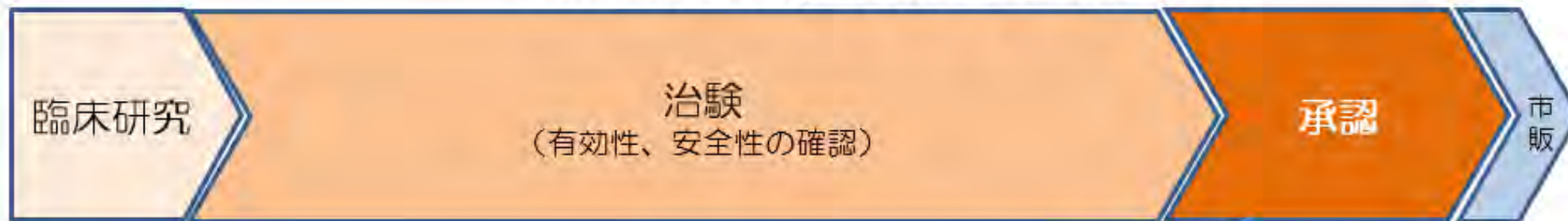
	通常承認	医薬品の性質に応じた平時の承認		緊急時の迅速な承認	
		条件付き承認	再生医療等製品 条件・期限付き承認	特例承認	緊急承認
対象	全ての医薬品等	希少疾病用医薬品、先駆的医薬品又は特定用途医薬品その他の医療上特にその必要性が高いと認められるもの	均質でない再生医療等製品	外国（日本の薬事制度と同等の水準の制度を有する国）で流通している医薬品等	全ての医薬品等
制度趣旨	科学的なエビデンスに基づき、医薬品等の有効性・安全性が確認された医薬品等に承認を与えるもの。	医療上特にその必要性が高い医薬品等だが、有効性・安全性を検証するための十分な人数を対象とする臨床試験の実施が困難であるものに承認を与えるもの。	再生医療等製品の特性（製品の品質や薬理作用物の発現量が不均一）に鑑み、少数例による安全性が確認された上で有効性が推定されるものに承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、外国において販売等が認められている医薬品等に承認を与えるもの。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、安全性が確認された上で有効性が推定される医薬品等に承認を与えるもの。
有効性 ・ 安全性	有効性 確認 安全性 確認	有効性 確認 安全性 確認	<u>有効性 推定</u> <u>安全性 確認</u>	有効性 確認 安全性 確認	<u>有効性 推定</u> <u>安全性 確認</u>
各種特例	—	第Ⅲ相試験無しで企業からの申請が可能	—	GMP調査 国家検定 容器包装 等	GMP調査 国家検定 容器包装 等

※ 米国においては、緊急時の制度として、緊急使用許可（EUA=Emergency Use Authorization）が存在。

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度

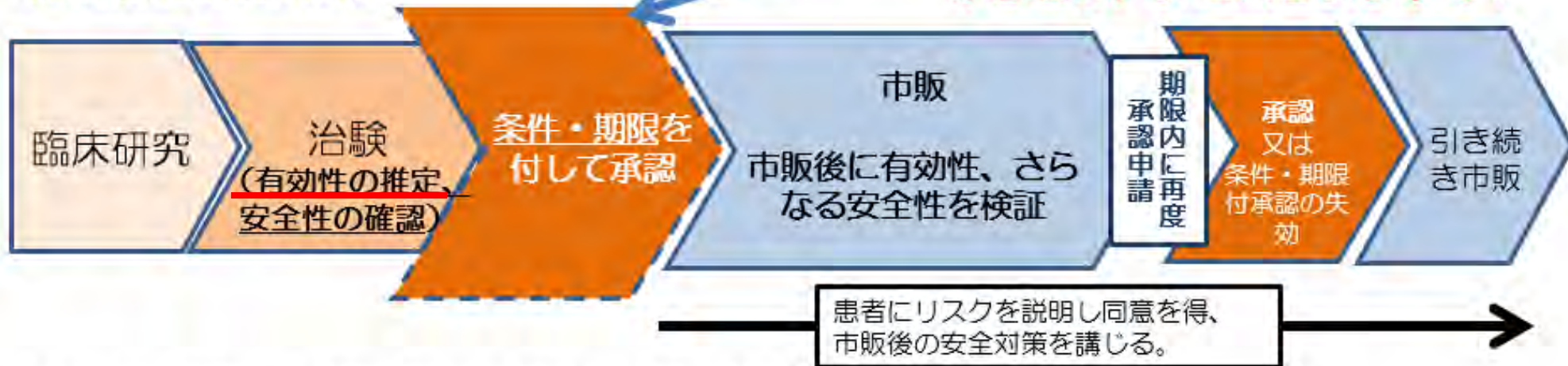
【従来の承認までの道筋】

＜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。

薬機法「再生医療等製品の製造販売の承認を“与えない”とき」

(再生医療等製品の製造販売の承認)

第二十三条の二十五 再生医療等製品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

2 次の各号のいずれかに該当するときは、**前項の承認は、与えない。**

- 一 申請者が、第二十三条の二十第一項の許可を受けていないとき。
- 二 申請に係る再生医療等製品を製造する製造所が、第二十三条の二十二第一項の許可（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）又は前条第一項の認定（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）を受けていないとき。
- 三 申請に係る再生医療等製品の名称、構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでの**いずれかに該当するとき。**

イ 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると認められない**とき。

“「有効性」が認められない”

ロ 申請に係る**効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、再生医療等製品として使用価値がないと認められる**とき。

“「安全性」が認められない”

イ又はロに掲げる場合のほか、再生医療等製品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当する
とき。

四 申請に係る再生医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。



“製造販売承認に必要なのは、**「有効性」が認められ、且つ「安全性」が認められる**” ことと解釈

薬機法で言う「効能、効果又は性能」は「有効性」と同じ意味か？

Efficacy vs. Effectiveness

- **Efficacy**

- 管理された条件(例:患者を一定の基準によって選択し,投与計画を厳密に遵守させた場合)で評価された効き目

= 「効能、効果又は性能」

ただし世間では、“efficacy”のことを「有効性」と和訳する場合もあるので注意

- **Effectiveness**

- より現実的な条件(real-world conditions)における効き目

= 「有効性」

薬機法上では、再生医療等製品の製造販売承認に必要なのは、
「安全性が認められる」かつ「有効性(effectiveness)が認められる」ことではなく、
「安全性が認められる」かつ「効能、効果又は性能(efficacy)が認められる」こと

臨床試験における自然科学的「効能、効果又は性能」評価



「効能、効果又は性能（efficacy）」に関する帰無仮説が棄却された場合、

＝ 帰無仮説「効能、効果又は性能がない」を、一定水準未満の危険率（例： $p < 0.05$ ）で棄却できる場合

➡ 「効能、効果又は性能（efficacy）があることが示唆（suggest）される」と結論する。

・・・日本語では「示唆される」は「推定される」とほぼ同じ意味



自然科学のリテラシー

投薬群と対照群との差についての統計学的検定においては、

一定の有意水準における信頼区間を推定し、観測された差が信頼区間の外にあることを以て

「差がゼロであるとは言えない」と結論する。つまり、結論自体はあくまで「推定」である。

薬機法「再生医療等製品の製造販売の承認を“与えない”とき」

(再生医療等製品の製造販売の承認)

第二十三条の二十五 再生医療等製品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

2 次の各号のいずれかに該当するときは、**前項の承認は、与えない。**

- 一 申請者が、第二十三条の二十第一項の許可を受けて
- 二 申請に係る再生医療等製品を製造する製造所が、第
- 三 申請に係る再生医療等製品の名称、構成細胞、

では、製造販売承認の必要条件
「**効能、効果又は性能を有すると認められるとき**」
とは、どんなときなのか？

に限
性及

イ 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると認められない**とき。

ロ 申請に係る**効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、再生医療等製品として使用価値がないと認められる**とき。

ハ イ又はロに掲げる場合のほか、再生医療等製品として不適當なものとして厚生労働省令で定める場合に該当する
とき。

四 申請に係る再生医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

臨床試験における自然科学的「効能、効果又は性能」評価



「効能、効果又は性能（efficacy）」に関する帰無仮説が棄却された場合、

＝帰無仮説「効能、効果又は性能がない」を、一定水準未満の危険率（例： $p < 0.05$ ）で棄却できる場合

➡ 「効能、効果又は性能（efficacy）があることが示唆（suggest）される」と結論する。

【課題 1 - 1】

「推定される」や「認められる」（＝確認）

の定義が、実は薬機法の中には無い。

＝解釈が固定されていない

・ 日本語では「示唆される」は「推定される」とほぼ同じ意味

規制上のリテラシー

『「示唆（suggest）される」ことが「確認」された』ということをも「確認」と定義すれば、統計学的有意差が有ることを以て、「効能、効果又は性能を有すると認められる」といえる。

薬機法 「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

(条件及び期限付承認)

第二十三条の二十六 第二十三条の二十五第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、**次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には**、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために**必要な条件**及び七年を超えない範囲内の**期限を付して**その品目に係る同条第一項の承認を与えることができる。

- 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- 二 申請に係る**効能、効果又は性能**を有すると**推定される**ものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。

薬機法 「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

【課題 1 - 2】

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められず、推定もされないとき』と
『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないが、推定はされるとき』

の区別が不明確

- 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- 二 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。

薬機法 「再生医療等製品の効能、効果又は性能」

再生医療等製品

境目が不明確

効能、効果又は
性能を有すると
認められる
(でも自然科学的には、
あくまで推定)

効能、効果又は
性能を有すると
認められないが、
「推定」はされる

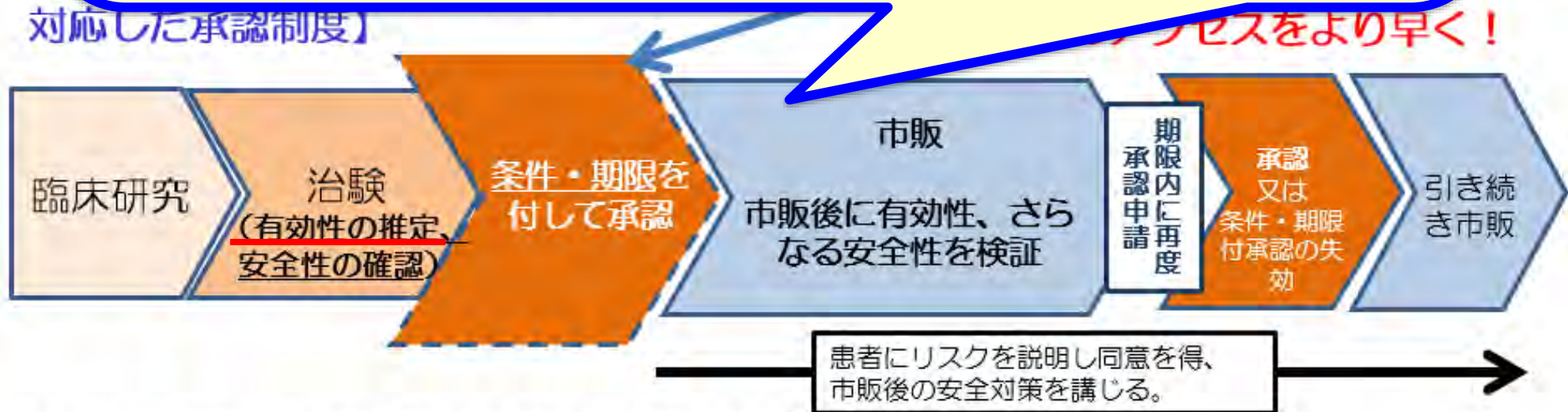
効能、効果又は
性能を有すると
認められず、
「推定」もされない

例: 統計学的有意差 ($p < 0.05$)

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度への批判

【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



- 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。

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度への批判

【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、説明をしたうえで同意(IC)は必ず受ける

~~不明なものを、有償で患者に投与している~~

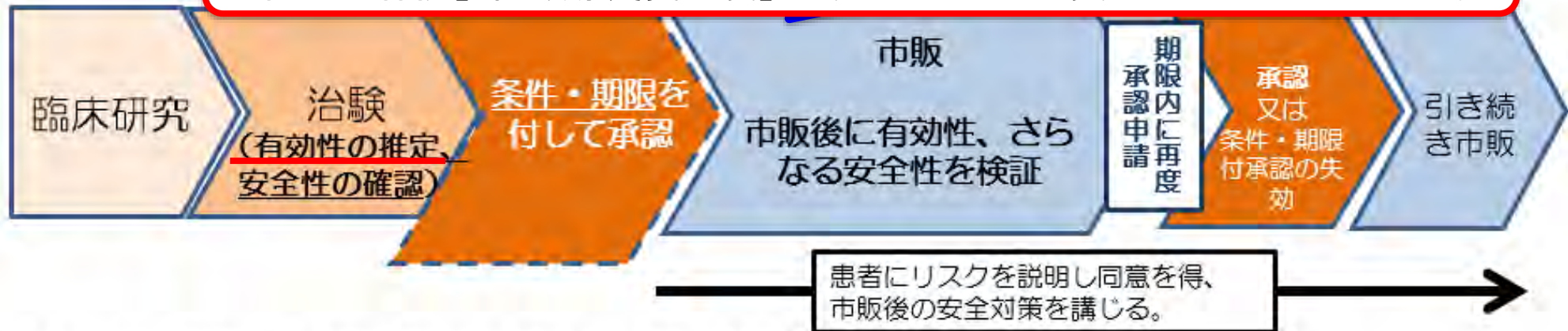
他に治療法のない重篤な疾患ならば

~~2. 患者から標準治療の機会を奪う可能性がある~~

逆に、重篤な疾患でなければ、患者の選択に委ねることもアリでは？(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。

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度への批判



A stem cell treatment for a paralytic injury will soon be available in Japan.

OPINION

Stem-cell therapy raises concerns

Independent researchers warn that approval is premature

BY DAVID CYRANKOSKI

Japan has approved a stem-cell treatment for spinal-cord injuries — the first such therapy of 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 independent Japanese researcher, head of the Translational Research Information Center, a Japanese government organization in Kobe that has been getting advice and support to the project for more than a decade.

The researchers in Japan — a mix of spinal-cord injuries, who were approached by the company to develop and test the therapy, which is now in a commercial, was based on a small, poorly designed clinical trial.

They say that the trial flaws — including that it was not double-blind — made it difficult to assess long-term efficacy, because it is hard to find out whether patients might have recovered naturally. And, although the cells used — which are harvested from a patient's own marrow and grown as mesenchymal stem cells (MSCs) — are thought to be safe, the infusion of stem cells into the blood has been compared with dangerous blood clots in the lungs. And all medical procedures carry risks, which makes these hard to study unless

they're proven to be a benefit.

"This approval is an immature 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 in Case, Florida, at the University of Miami in Florida.

One critic of the treatment, neurosurgeon, says that the study was too small to publish a scientific paper that will discuss the clinical trial and safety issues. "I think it is very safe," he says, but he did not do a double-blind study because of patient regulations on not using it.

The most important point is that the efficacy is dramatic and definitive," says his critics. The unpublished results describe a trial of 15 people who had experienced spinal-cord injuries in the past 40 days. The treatment had 10 patients of MSCs, which had been multiplied in the lab after they were extracted, helped to recover sustained consciousness 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 Sema4. In the clinical trial, about 20 million to 200 million MSCs were injected into the injured back, and patients were able to walk after their injury to help regain the strength. The team can confirm that will be the best way to do it, as they collect data from the participants over the next seven years that show that it works. People could start paying

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道徳的でないと思う。」

Arnold Kriegstein, stem cell researcher

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

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度への批判



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

Stem-cell therapy raises concerns

Independent Commission on Stem Cell Clinical Research

BY DAVID

Japan has approved a stem cell treatment for spinal cord injury, a move that has been greeted with scepticism by researchers and the public alike. The treatment, which involves injecting stem cells into the damaged area of the spine, is the first of its kind in the world. However, critics argue that the treatment is unproven and could be harmful. They also point out that the treatment is expensive and that the results are uncertain. The Japanese government has defended the treatment, saying that it is based on scientific evidence. However, many researchers believe that the treatment is a scam and that it is being marketed to patients who are desperate for a cure. They also worry that the treatment will be used as a marketing tool for other unproven treatments. The Japanese government has also been criticized for not requiring more rigorous testing before approving the treatment. Some researchers believe that the treatment should be approved only after a large-scale, randomized, controlled trial has been conducted. They also worry that the treatment will be used as a marketing tool for other unproven treatments. The Japanese government has also been criticized for not requiring more rigorous testing before approving the treatment. Some researchers believe that the treatment should be approved only after a large-scale, randomized, controlled trial has been conducted. They also worry that the treatment will be used as a marketing tool for other unproven treatments.

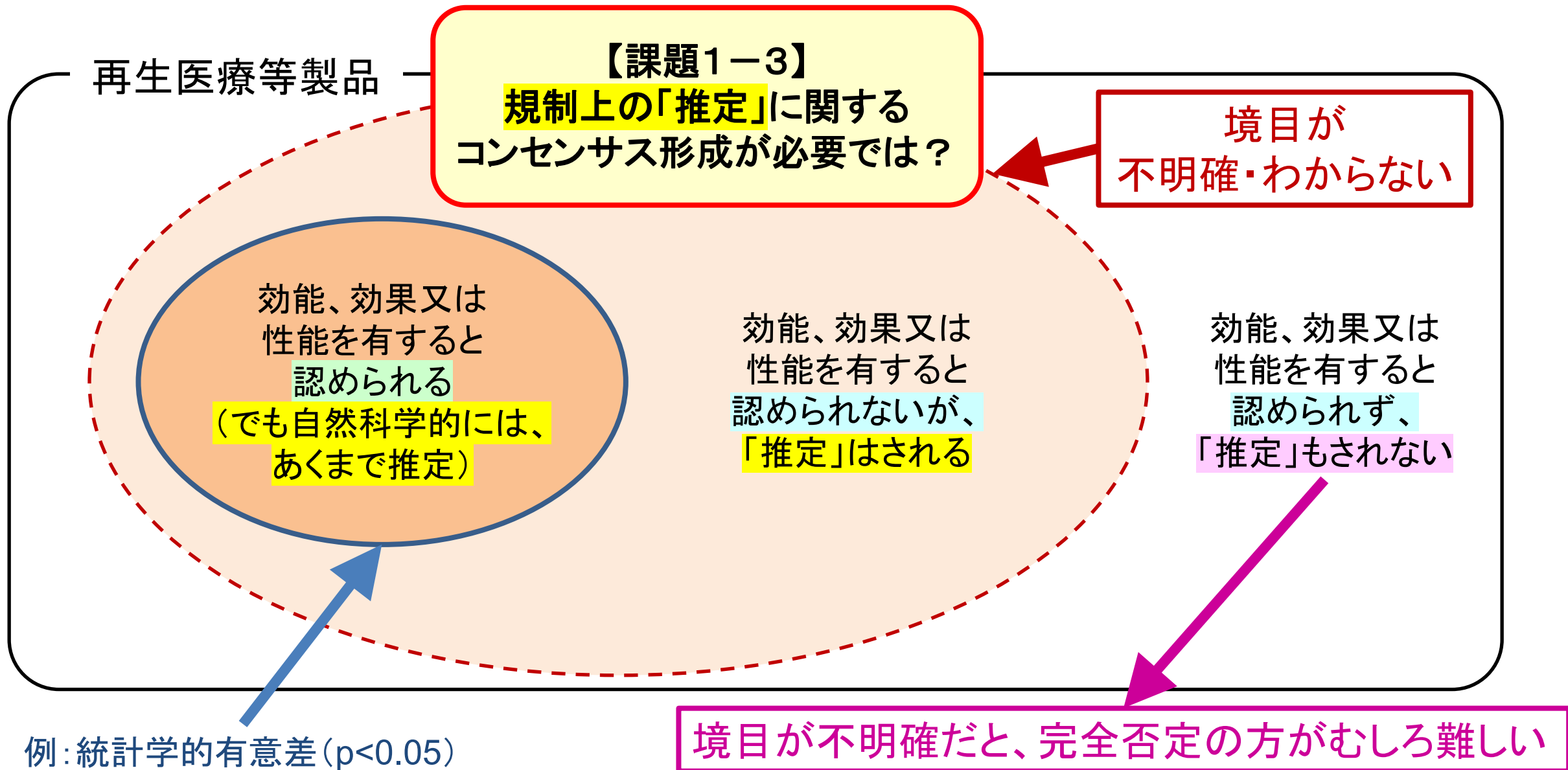
a scientific paper that will discuss the clinical trial and safety issues. "I think it is very safe." If you had not got a double-blind study, because of the regulations do not require it. The most important point is that the efficacy is dramatic and definite. Also, the patients. The unpublished results describe that of 15 people who had experienced spinal cord injury in the past 40 days. The treatment had led to recovery of NCVs, which had been maintained in the lab after they were extracted.

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**は道徳的でないと思う。**」

再生医療製品に対する条件・期限付き承認制度の下では、条件・期限付き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。
Stemirac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。

薬機法 「再生医療等製品の効能、効果又は性能」





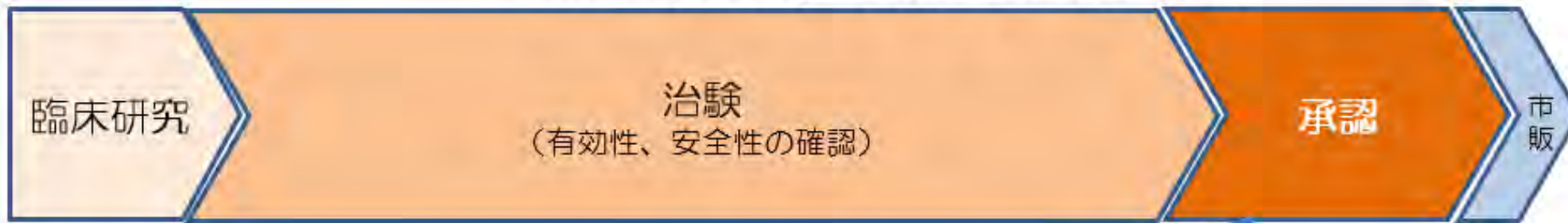
課題2:「有効性の推定」による早期承認は良いことばかりか？

薬価制度から考える

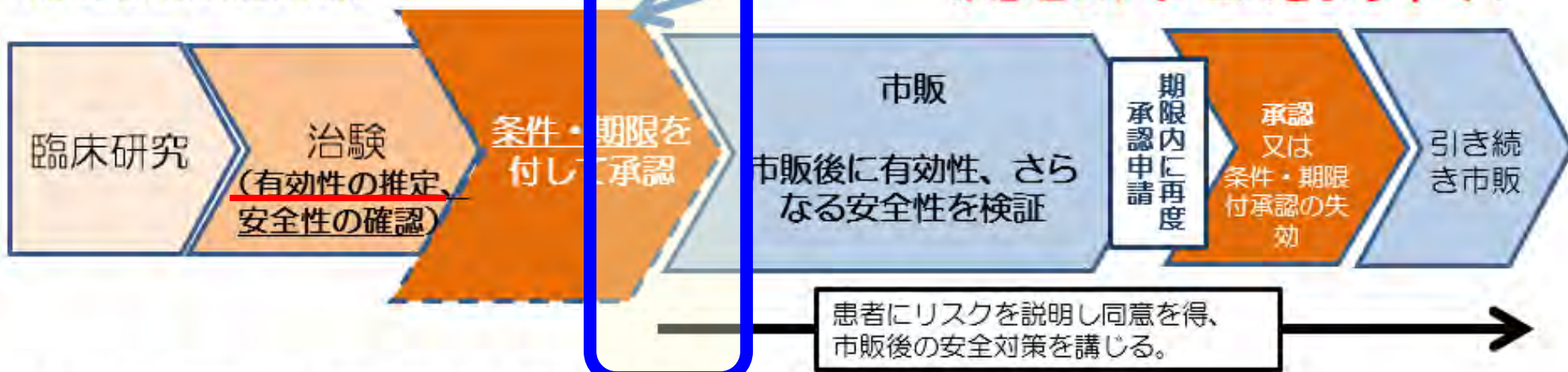
再生医療等製品の条件・期限付き承認制度

【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。

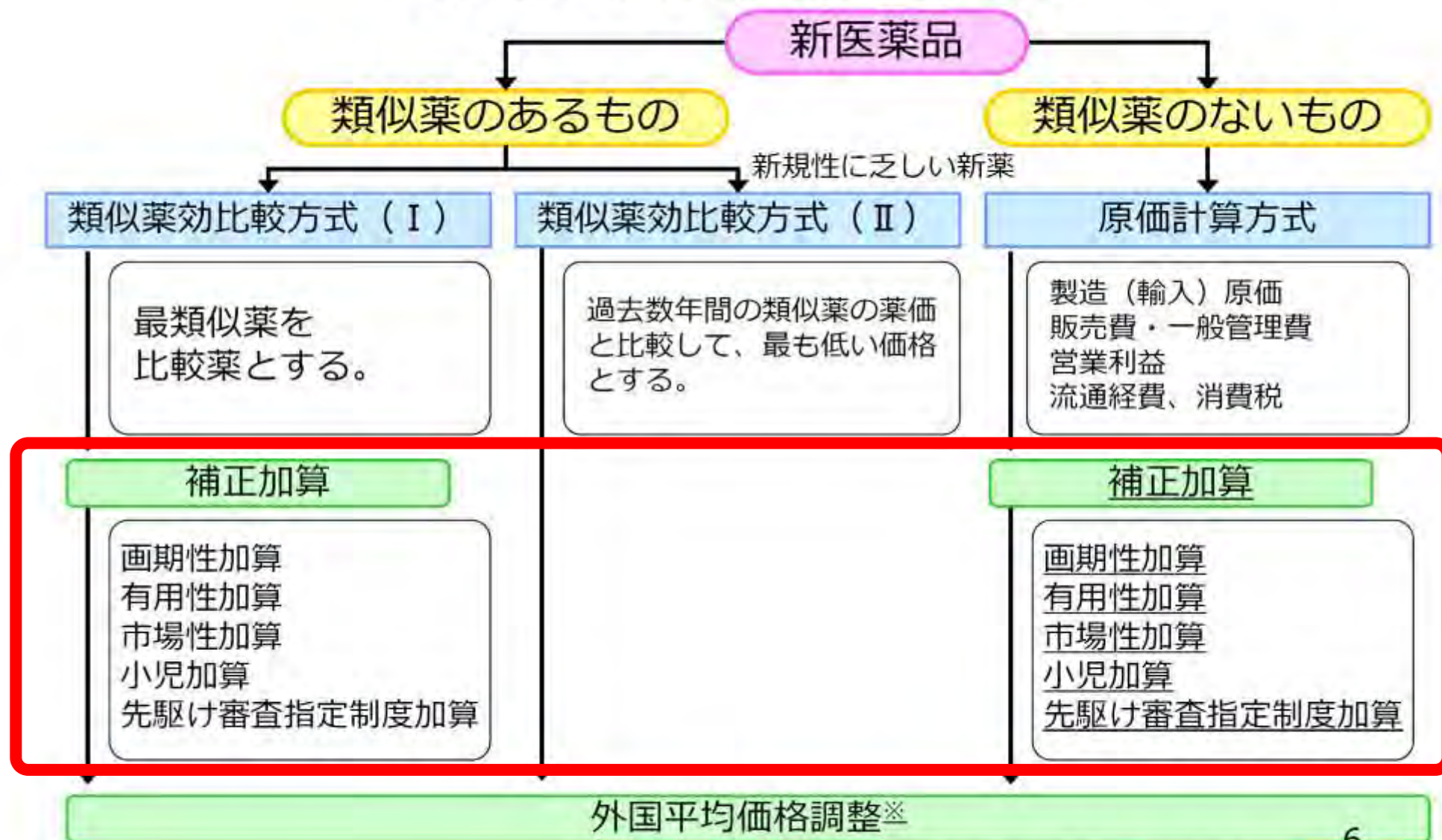


【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】



- 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。

新医薬品の薬価算定方式



※原価計算方式又は類似薬効比較方式 (I) のうち薬理作用類似薬がない場合に限る。

補正加算

画期性加算（70～120%）

次の要件を**全て満たす**新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

有用性加算（Ⅰ）（35～60%）

画期性加算の**3要件のうち2つの要件を満たす**新規収載品

有用性加算（Ⅱ）（5～30%）

次の**いずれかの要件を満たす**新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。
- ニ 製剤における工夫により、類似薬又は既存治療に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

複数の補正加算に該当する場合

$$\text{加算額} = \text{算定値} \times (a1 + a2 + \dots)$$

+

市場性加算（Ⅰ）（10～20%）

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 希少疾病用医薬品であって、対象となる疾病又は負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること。
- ロ 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）の適用を受けていないこと

市場性加算（Ⅱ）（5%）

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、市場規模が小さいものとして別に定める薬効に該当すること。
- ロ 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）又は市場性加算（Ⅱ）の適用を受けていないこと

小児加算（5～20%）

次の要件を全て満たす新規収載品。但し、国内で小児効能に係る臨床試験を実施していない場合等は除く。

- イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児（幼児、乳児、新生児及び低出生体重児を含む。）に係るものが明示的に含まれていること。
- ロ 当該新規収載品の比較薬が小児加算の適用を受けていないこと。

（注）市場性加算（Ⅱ）にも該当する場合は、小児加算を優先。

先駆け審査指定制度加算（10～20%）

先駆け審査指定制度の対象品目として指定されたもの。

画期性加算・有用性加算

作用機序が明らかで、既存治療／既存薬と比較するRCTが前提

すべて満たす ↓ ↓ ↓ ↓ 画期性加算 70 | 120 %

2つの要件を満たす ↓ 有用性加算 (I) 35 | 60 %

いずれかの要件を満たす ↓ 有用性加算 (II) 5 | 30 %

イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。

条件・期限付き承認時は、**真の作用機序が不明確**である場合が多いと想定される

ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。

単腕試験では類似薬・既存治療との**比較臨床データ**は得られない

ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

改善の「確認」が必要。「**推定**」で「客観的に示されている」と言えるか？

ニ 製剤における工夫により、類似薬又は既存治療に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

【課題2】 作用機序が明らかで、既存治療／既存薬と比較するRCTを前提とした現行の補正加算制度では、条件・期限付き承認の再生医療等製品はかなり不利

国内初の遺伝子治療薬「コラテジェン」薬価60万円は高いか安いのか

更新日 2019/09/12



9月10日、国内初の遺伝子治療薬「コラテジェン」が発売されました。注目された薬価は1回60万円となりましたが、投資家に「安すぎる」と受け止められ、アンジェスの株価は急落。アンジェスは本承認後の加算に期待するとともに、収益化に向けて海外展開を急ぐ考えです。

INDEX

- [1つの「日本初」と3つの「世界初」](#)
- [本承認後の加算に期待](#)
- [加算のあり方 中医協が検討](#)
- [収益最大化へ 米国開発急ぐ](#)

コラテジェンの薬価算定

算定方式	原価計算方式
製品原価	43万7582円
営業利益	7万6615円 (流通経費除く価格の14.9%)
流通経費	4万1692円 (消費税除く価格の7.5%)
消費税	4万4471円
増正加算	なし
総売価	4mg1.6mL 1瓶 60万360円
市場規模予測	投与患者数992人/販売額12億円 (ピーク時)

中医協總會 (2019年8月28日) の資料をもとに作成

再生医療等製品の価格算定は、投与形態などの製品特性から医薬品に近いと判断されたものは薬価の算定方式に沿って、医療機器に近いと判断されたものは医療機器の算定方式に沿って行われることになっています。再生医療等製品に特化した価格算定の仕組みは、今のところありません。

コラテジェンは医薬品に近いと判断され、薬価は製造原価に企業の利益や流通経費を積み上げる「原価計算方式」で算定。しかし、画期的な治療薬であるにもかかわらず、それを評価する「画期性加算」や「有用性加算」はつきませんでした。そもそもコラテジェンは、ごく小規模の臨床試験の結果をもとに5年間の条件・期限付きで承認されており、今はいわば「仮免許」の状態。加算がつかなかった背景には、データが乏しく現時点では有効性の評価が限定的であるという事情があります。

国内初の遺伝子治療薬「コラテジェン」薬価60万円は高いか安いのか

更新日 2019/09/12



コラテジェンの薬価算定

算定方式	原価計算方式
製品原価	43万7582円
営業利益	7万6615円 (流通経費除く価格の14.9%)
流通経費	4万1692円 (消費税除く価格の7.5%)
消費税	4万4471円
増正加算	なし
付加加算	4mg1.6mL 1瓶 60万360円
市場競争予測	投与患者数992人/販売額12億円 (ピーク時)

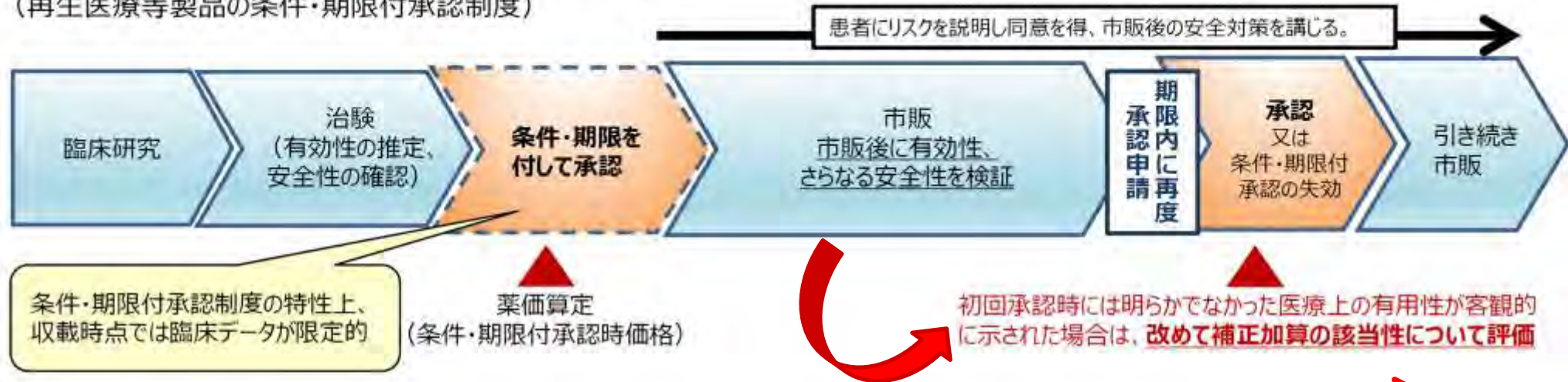
中医学協会 (2019年8月28日) の資料をもとに作成

コラテジェンは医薬品に近いと判断され、薬価は製造原価に企業の利益や流通経費を積み上げる「原価計算方式」で算定。しかし、画期的な治療薬であるにもかかわらず、それを評価する「画期性加算」や「有用性加算」はつきませんでした。そもそもコラテジェンは、ごく小規模の臨床試験の結果をもとに5年間の条件・期限付きで承認されており、今はいわば「仮免許」の状態。加算がつかなかった背景には、データが乏しく現時点では有効性の評価が限定的であるという事情があります。

条件・期限付承認を受けた再生医療等製品の特例等

- 条件・期限付承認を受けた再生医療等製品が、改めて承認を受けた際、初回承認時には明らかでなかった医療上の有用性が客観的に示された場合は、改めて補正加算の該当性について評価することとする。この際、現行の収載後加算と同様に、以下の算式により傾斜配分を行う。（なお、価格に応じた補正加算率の傾斜配分は別途行う。）
- 近年、著しく高額な再生医療等製品が登場しており、補正加算率がこれまでの品目と大きく変わらない場合でも、極めて大きな加算額となることを踏まえ、補正加算前の価格が1,000万円を超える著しく高額な再生医療等製品であって、ピーク時市場規模（予測）が50億円を超える場合は、以下の式によりその価格に応じて補正加算の加算率を傾斜配分する。（収載後の加算の場合を含む。）

（再生医療等製品の条件・期限付承認制度）



条件期限付承認を受けた再生医療等製品の特例の加算率の算式

$$\text{補正加算率} a = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log\left(\frac{X}{20}\right) / \log\left(\frac{10}{20}\right)}$$

（ただし、 $0.5A / 100 \leq a \leq 1.5A / 100$ ）

a : 補正加算率 (%)、 A : 当該再生医療等製品に対して適用される率 (%)、 P : 補正加算前の価格 (万円単位)
 X : 当該再生医療等製品の同一組成既収載品群の薬価改定前の薬価を元に計算した年間販売額の合計額 (億円単位)

著しく高額な再生医療等製品の加算率の補正

$$\text{補正加算率} a = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log\left(\frac{P}{1,000}\right) / \log\left(\frac{500}{1,000}\right)}$$

（ただし、 $P > 1,000$ ）

市販後調査を
いかに実施するか
がカギ！



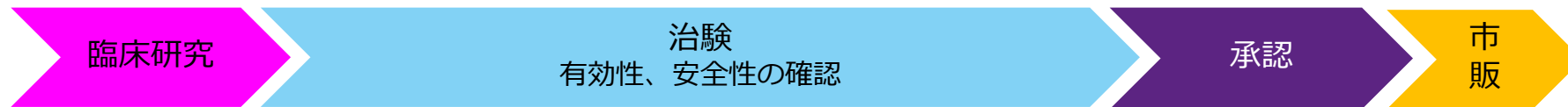
課題3:「有効性の推定」のあとに来るもの

条件・期限付き承認製品の市販後調査

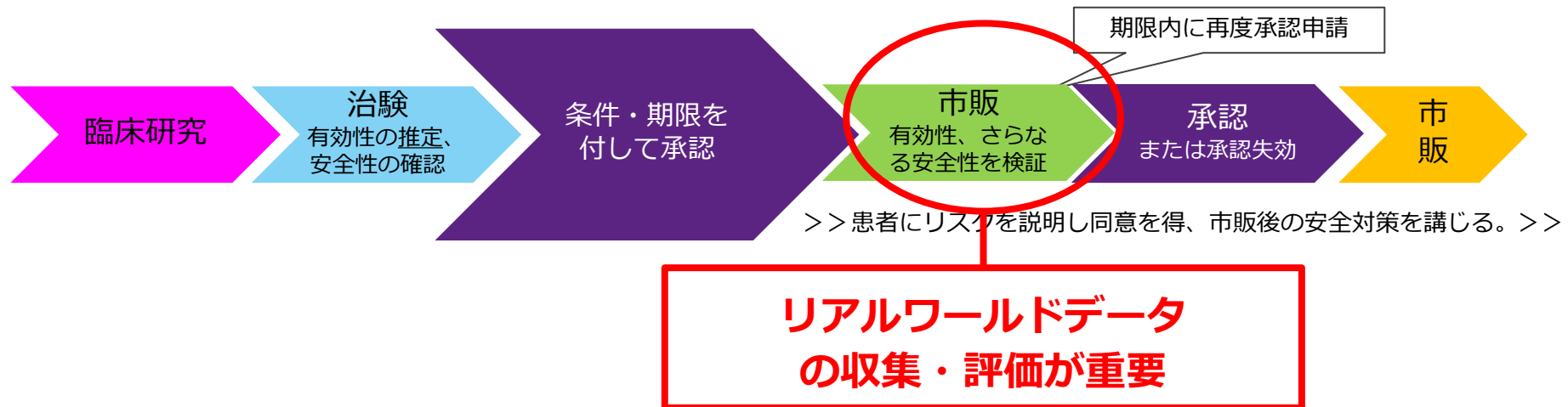
再生医療等製品（細胞加工製品）の開発に関する規制上の課題



□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～）



再生医療等製品の条件・期限付き製造販売承認における課題

Q1: 「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な「治験による有効性エビデンスレベル」はどの程度と捉えるべきか？

➡ A1-1: 全ての再生医療等製品に適用できるような一般論は今のところない

【理由】

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められず、推定もされないとき』と『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないが、推定はされる』の区別が不明確だから

➡ A1-2: 現時点では、「申請側と審査側が合意できるレベル」(＝製品ごとに考える)

- 【留意点】**
- (1) 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、代替治療法の有無 etc.
 - (2) 市販後に使っているうちに(&データの蓄積とともに)理解できる可能性のあるもの
 - (3) 市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性

オーファン・ドラッグ
と同様の視点

再生医療等製品の条件・期限付き製造販売承認における課題

Q1: 「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な「治験による有効性エビデンスレベル」はどの程度と捉えるべきか？

➡ A1-1: 全ての再生医療等製品に適用できるような一般論は今のところない

【理由】

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められず、推定もされないとき』と『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないが、推定はされる』の区別が不明確だから

➡ A1-2: 現時点では、「申請側と審査側が合意できるレベル」(＝製品ごとに考える)

【留意点】 (1) 対象疾患の重症度 対象疾患患者数 代替治療法の有無 etc

(2) 市販後に使っているうちに(&データの蓄積とともに)理解できる可能性のあるもの

(3) 市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性

オーファン・ドラッグ
と同様の視点

条件・期限付き製造販売承認を受けた再生医療等製品の市販後調査における課題

Q2: 条件・期限付き製造販売承認の後、「市販後に使っているうちに(&データの蓄積とともに)理解・期待できる可能性のあるもの」とはどんなもの？

➡ A2: 例えば・・・

- ①臨床有効性と品質特性解析データとの相関解析による作用機序(MOA)の理解
- ②臨床有効性と品質ベリフィケーション／品質特性解析データとの相関解析による、承認時の有効性関連必須品質特性(CQA)に関する妥当性の検討
- ③臨床有効性と品質特性解析データとの相関解析による新規CQAの同定
- ④臨床経験や対象疾患の層別解析による、「効く症例」「効く患者」の理解
- ⑤医師の臨床手技の改善・標準化やリハビリ等との複合化による有効性／治療再現性の向上

再生医療等製品の条件・期限付き製造販売承認における課題

Q1: 「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な「治験による有効性エビデンスレベル」はどの程度と捉えるべきか？

➡ A1-1: 全ての再生医療等製品に適用できるような一般論は今のところない

【理由】

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められず、推定もされないとき』と『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないが、推定はされる』の区別が不明確だから

➡ A1-2: 現時点では、「申請側と審査側が合意できるレベル」(＝製品ごとに考える)

- 【留意点】**
- (1) 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、代替治療法の有無 etc.
 - (2) 市販後に使っているうちに(& データの蓄積とともに)理解できる可能性のあるもの
 - (3) **市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性**

オーファン・ドラッグ
と同様の視点

再生医療等製品の条件・期限付き製造販売承認における課題

Q1: 「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な「治験による有効性エビデンスレベル」はどの程度と捉えるべきか？

➡ A1-2: 現時点では、「申請側と審査側が合意できるレベル」(＝製品ごとに考える)

- 【留意点】**
- (1) 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、代替治療法の有無 *etc.*
 - (2) 市販後に使っているうちに(&データの蓄積とともに)理解できる可能性のあるもの
 - (3) 市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性

オーファン・ドラッグ
と同様の視点

再生医療等製品の条件・期限付き製造販売承認における課題

Q1: 「効能、効果又は性能を有すると推定される」ために必要な「治験による有効性エビデンスレベル」はどの程度と捉えるべきか？

➡ A1-2: 現時点では、「申請側と審査側が合意できるレベル」(＝製品ごとに考える)

- 【留意点】**
- (1) 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、代替治療法の有無 *etc.*
 - (2) 市販後に使っているうちに(&データの蓄積とともに)理解できる可能性のあるもの
 - (3) **市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性**

オーファン・ドラッグ
と同様の視点

『科学的評価に適う有効性エビデンスの収集が市販後調査で達成できない』というリスクに関する **リスクマネジメント**を考える

条件・期限付き製造販売承認を受けた再生医療等製品の市販後調査における課題

Q3: 市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性を検討する上で考慮すべき、有効性エビデンスのレベルに影響を与える要素は？

A3: 主に以下のようなものがある:

- ① 症例数…多いほど良い
- ② 評価実施施設数…多いほど良い
- ③ 症例の無作為化の有無…バイアスを取り除く方法が必要

これらの要素を考慮しながら、市販後調査による有効性エビデンス収集の実現可能性を製品ごとに評価する

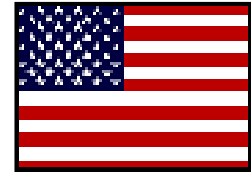
バイアスの許容度は背景事情で変わりうる(例:オーファン製品)

- ④ 評価の盲検化の有無…患者の盲検化は困難。評価者の盲検化は可能かもしれない。
- ⑤ 対照群の有無・方向(前向き vs. 後向き)
…後向きは時期のずれ、項目／データに齟齬の可能性などが問題。疾患・類似製品毎に入力項目が標準化されたレジストリ／データベース(例:NRMD)を構築・活用することで、問題は低減できるかもしれない。
- ⑥ 評価者の客観性(盲検化以外、例えば第三者委員会の有無など)
- ⑦ 作用機序の理解度…高い方が良い(評価項目や評価パラメータの選定に反映)
- ⑧ 評価項目・評価パラメータの妥当性・客観性



課題4:「有効性の確認」だけでは持続可能な医療にならない

有効性の機序の理解の重要性



An Evolving Cell Manufacturing Industry Strategy

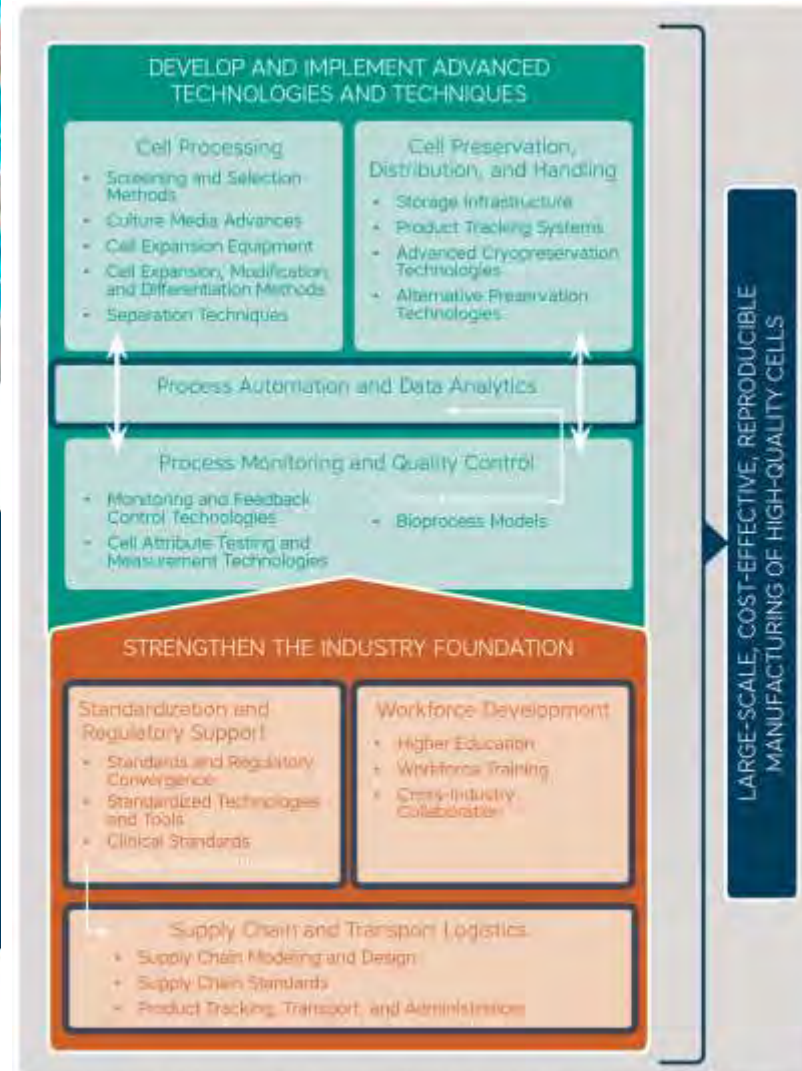
This roadmap update includes a refined strategy for achieving the cost-effective, large-scale, reproducible manufacturing of high-quality cells in response to recent cell manufacturing advances, the industry and clinical outlook, and emerging needs in the cell manufacturing industry. Industry changes and growth have necessitated revisions to the following cell manufacturing activity areas, which are the focus of this roadmap update:

Process Automation and Data Analytics – Big data analytics holds significant promise to help identify critical quality attributes (CQA) and improve cell manufacturing processes, leading to efficient closed-system automation of unit operations and eventually whole bioprocesses. To realize these capabilities, the cell manufacturing community must improve measurement tools and electronic systems for data collection; develop or adopt advanced tools and systems for real-time data analytics, and collect more robust data from throughout the manufacturing process—from cell harvesting to delivery—both from the cells themselves as well as the process and the supply chain. Assessing cell function post-administration and the effect on the disease model in humans is also critical for identifying CQAs.

Supply Chain and Transport Logistics – The quality, affordability, and availability of cell-based products depends on the robustness of the cell manufacturing supply chain and the reliability and speed of product transport. To optimize the cell manufacturing supply chain, the cell manufacturing community should accelerate activities for advancing supply-chain-wide data collection, cell tracking technologies, and supply chain modeling. Given the importance of the supply chain and transport logistics to advancing cell manufacturing, this focus area was pulled out into its own activity area in the updated roadmap.

Standardization and Regulatory Support – With increased NIST and FDA focus on standards for cell-based products, and the launch of the International Standards Coordinating Body (SCB) for Gene, Cell, and Regenerative Medicines and Cell-based Drug Discovery, the cell manufacturing community should work to inform ongoing standards development activities that will increase the consistency of industry terminology, data collection and management, cell processing, and workforce training and certification. In particular, these regulatory entities should work with professional societies, patient advocates, clinicians, and industry to establish comprehensive, standardized clinical data registries to facilitate sharing of clinical outcomes and cell characterization data that can further accelerate identification of CQAs and inform updates to regulations and guidance.

Workforce Development – Given the rapid growth of cell manufacturing, it is becoming even more critical for the cell manufacturing community to leverage and align existing higher education and workforce training programs and to continuously assess and ensure that training programs are focused on skillsets that industry needs most.



*Activities related to Cell Processing; Cell Preservation, Distribution, and Handling; and Process Monitoring and Quality Control are not discussed in this roadmap update document but remain areas of NCMC focus. Please see the complete roadmap for activities in these areas.

2017

Roadmap Update to Achieving Large-Scale, Cost-Effective, Reproducible Manufacturing of High-Quality Cells

July 2017

About this Document

This document is designed to serve as an update to the *Achieving Large-Scale, Cost-Effective, Reproducible Manufacturing of High-Quality Cells* roadmap, which was published in June 2016 and launched by the White House Office of Science, Technology, and Policy (OSTP). This roadmap update provides a revised cell manufacturing industry strategy in response to recent cell manufacturing advances, the industry and clinical outlook, and emerging needs in the cell manufacturing industry. Both the roadmap and this update were developed by the National Cell Manufacturing Consortium (NCMC) with funding from the National Institute of Standards and Technology (NIST) Advanced Manufacturing Technology Consortia (AMTech) program.

The cell manufacturing industry has been changing rapidly since NCMC held workshops in 2015 to inform roadmap development. In the past two years, new cell-based therapies have received regulatory agency approval and others have demonstrated promising

This roadmap update focuses primarily on four areas that have been significantly impacted by industry change since roadmap publication: Process Automation and Data Analytics, Supply Chain and Transport Logistics, Standardization and Regulatory Support, and Workforce Development.

Other roadmap activity areas—including sections on developing and implementing advanced technologies and techniques in Cell Processing; Cell Preservation, Distribution, and Handling; and Process Monitoring and Quality Control—remain relevant and are critical focus areas of NCMC efforts. Please reference the full roadmap document for activities in these areas.



Construction supported by:

CATAPULT

Cell and Gene Therapy



Press release: Construction completed on expansion phase, doubling capacity of Cell and Gene Therapy Catapult large scale manufacturing centre in Stevenage

Completion builds on the success of first six clean rooms which have seen exceptional demand. The manufacturing centre's additional 6 modules will continue to accelerate the growth of the industry in the UK.

24.09.19

Manufacturing (/article-tags/manufacturing)

Today, the Cell and Gene Therapy Catapult (CGT Catapult) celebrates the completion of six additional modules at its manufacturing centre in Stevenage. The success of the centre has seen the Cell and Gene Therapy Catapult accelerate the planned build-out of the expansion phase with an additional six clean rooms in the already constructed space on the second floor of the building.

Share



Sign up



(/news)

The centre has been fully operational since April 2018 and achieved MHRA licensure in August 2018. Depending on the process, each module can accommodate 20 parallel autologous cell processes or a bioreactor process up to 1,000L bioreactors for allogeneic cell or viral vector manufacture. The first collaborators are expected to start benefitting from this new space at the beginning of 2020.

Backed by over £75 million of funding, including investment from the UK Government's Industrial Strategy Challenge Fund; the department of Business Energy and Industrial Strategy, from Innovate UK, the UK's innovation agency, and from the European Regional Development Fund, the centre is providing the infrastructure and expertise to enable companies to develop their manufacturing capabilities and systems for large scale, commercial cell and gene therapy supply. Companies currently collaborating at the centre are Adaptimmune, Autolus, Cell Medica, Freeline Therapeutics and TCR² Therapeutics.

> 98億円



Commercializing
Living Therapies



About Us ▾ Our Network ▾ Our Services ▾ Education

Our Services

Overview

Business Services

Technical Services

Facilities

Our Clients

Contact CDMO

Facilities

Located in Toronto's Discovery District, CCRM is in the heart of Canada's premier health care innovation hub, and is surrounded by over 30 world-class clinical and research institutions. With access to more than 140,000 students and scientists in Toronto, CCRM is deeply interconnected in a thriving biomedical cluster.

Our 40,000 ft² (~4,000 m²) home in the [MaRS Centre](#) houses on-site consultation offices, a large and fully-equipped containment level 2 (CL2) laboratory, and a stand-alone 20,000 ft² (~1,300 m²) Good Manufacturing Practices (GMP) facility.

Process Development Suite:

At 10,000 ft² (~930 m²), our laboratory is based on a modular design that includes a large, fully-flexible process hall enabling us to mimic advanced biologics manufacturing workflows and practices. This process hall is central to the capabilities of the [Centre for Advanced Therapeutic Cell Technologies \(CATCT\)](#) — an advanced manufacturing centre of excellence focused on addressing the many challenges associated with cell and gene therapy manufacturing. The CATCT is jointly supported by [GE Healthcare](#) and the [Federal Economic Development Agency for Southern Ontario \(FedDev Ontario\)](#).



Bioreactor systems in CCRM's lab.



CCRM staff in the lab.

<https://www.ccrm.ca/cdmo-facilities>

ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と 新たな核となるエコシステムの形成

Establishment of QbD-based control strategy and
Advanced Core Ecosystem in cell manufacturing
(ACE in cell manufacturing)



紀ノ岡正博先生から拝借

Q1: **スケールアップ技術**に必要なものは何か？

再生医療等製品(細胞加工物)の製造工程の変更に伴う
品質の同等性／同質性

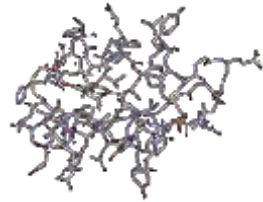
生物製剤(バイオリジクス)は複雑だが・・・



180 Da

アスピリン

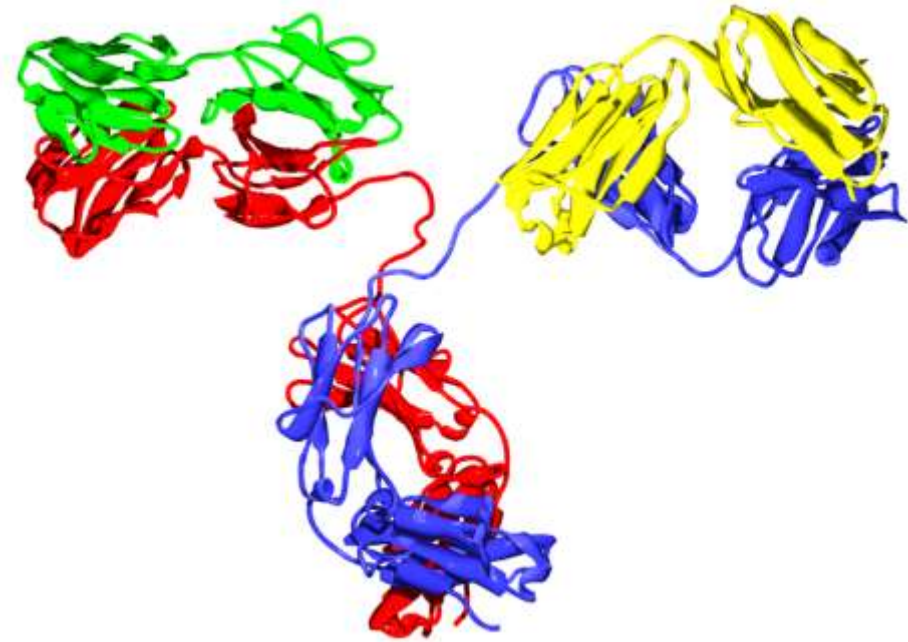
<http://www.org-chem.org/youki/aminoacid/hormone.html>



5,700 Da

インスリン

<http://www.org-chem.org/youki/aminoacid/hormone.html>



150,000 Da

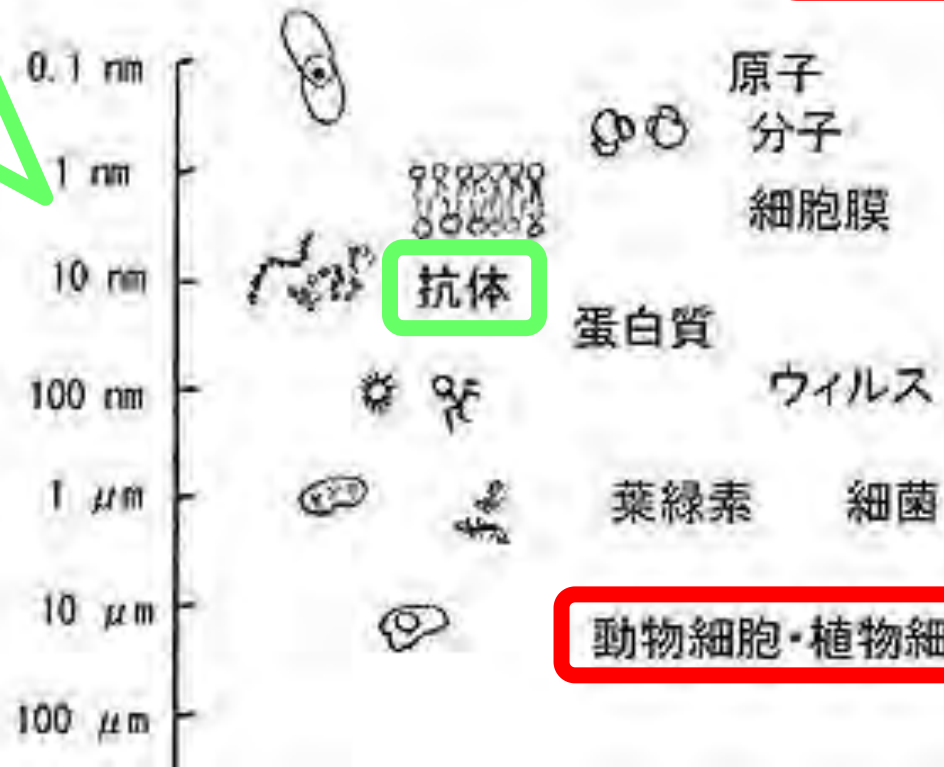
抗体医薬品

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Antibody_IgG2.png

細胞は更に複雑

寸法の目安

これからのお話はとて
も小さな世界の事柄
です。
ナノの世界です。
抗体は蛋白質の一種
で、1nm-5nmとい
うとても小さい大き
さです。



評価すべき「もの」
が**複雑**である

なおかつ
評価すべき**細胞**は
不均一集団
= **輪をかけて複雑**

出典: <http://www.iglabo.com/iglabo-info/question/q-and-a.html> を一部改変

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 投与細胞の体内での分布・挙動
13. 臨床試験のデザインと解釈
14. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・適格性

最終製品の品質確保

非臨床段階での
安全性・有効性の予測

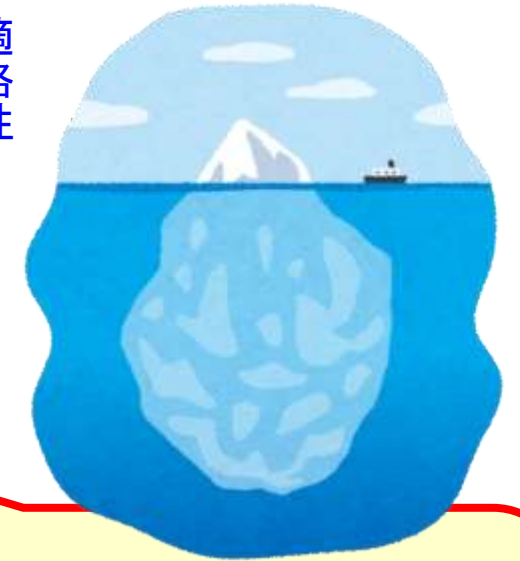
臨床評価の
あり方

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法／セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
10. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
11. 最終製品の免疫原性評価
12. 投与細胞の体内での分布・挙動
13. 臨床試験のデザインと解釈
14. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料の
安全性・
適格性



複雑で不均一だと一番困るのは...

必須品質特性(CQA)を漏らさず把握
するのが難しいということ

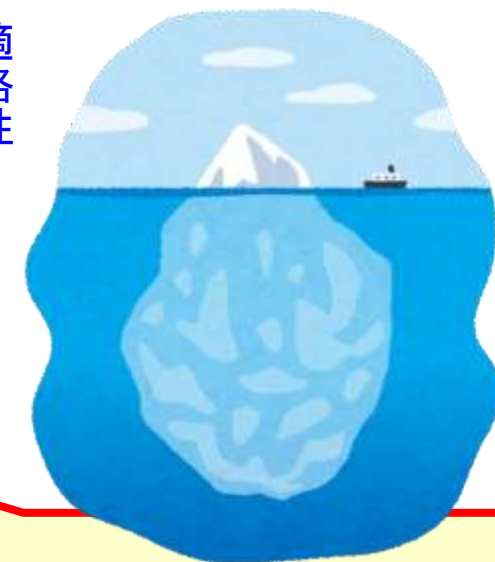
臨床評価の
あり方

「具体的には何を評価すべきなのか？」

再生医療等製品(細胞加工製品)の実用化における主なレギュラトリーサイエンス上の課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 製法/セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
9. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈

原料の
安全性・適格性



CQAが把握できないことで
困るのは...

スケールアップなどの製法変更の際
の**新旧製品の品質の同等性の証明**
が難しいということ

挙動
アップのあり方

臨床評価の
あり方

複雑で不均一だと一番困るのは...

必須品質特性(CQA)を漏らさず把握
するのが難しいということ

Q1: **スケールアップ技術／QbD製造**に必要なものは何か？

細胞加工製品の製造工程の変更による新旧製品の
品質の**同等性／同質性**

Q2: 品質の**同等性／同質性**に必要なものは何か？

細胞加工製品の「**必須品質特性（重要品質特性, CQA）**」

& CQAを基盤とする「**規格及び試験方法**」（Specifications [ICH Q6B]）

大きな問題

細胞加工製品の場合、
すべてのCQAを網羅することは極めて困難

CQAを「掘り当てる」ためのツールが必要



CQAを探索・評価する際の課題

➤ 安全性関連のCQA(ハザードの質と量)

不均一な分布を示すハザード・有害不純物を漏れなく
検出できているか？ 検出法の感度を理解しているか？
=偽陰性・偽陽性の回避

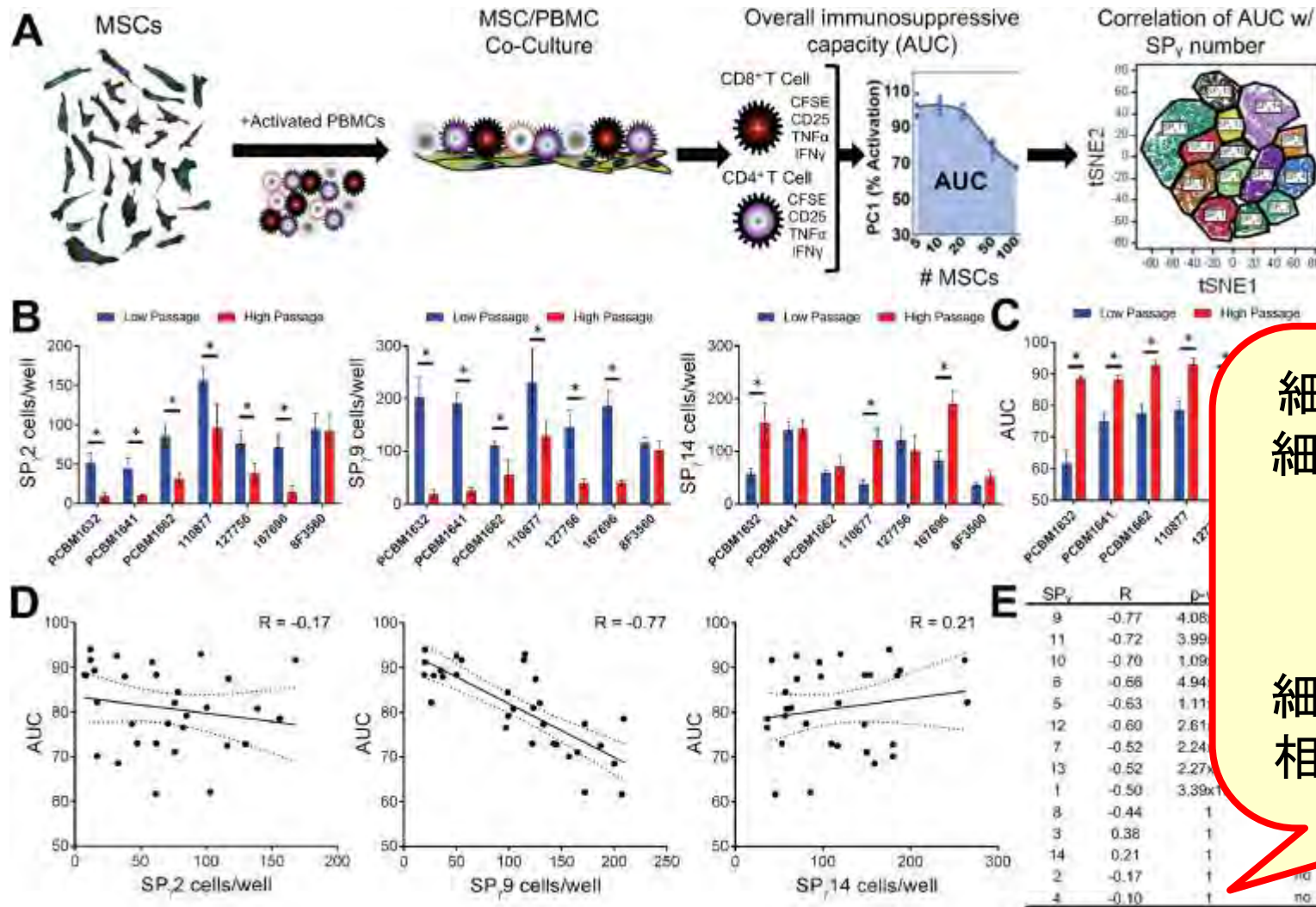
➤ 有効性関連のCQA

有効性を裏付ける細胞機能とリンクした細胞特性を
如何に探し当てるか？

(作用機序が明確でない製品の場合は、とても難しい)

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) 画像解析



Marklein RA *et al.*,
Cytotherapy.
 2019;21:17-31.

細胞の不均一性を、
 細胞形態の画像から
数値化

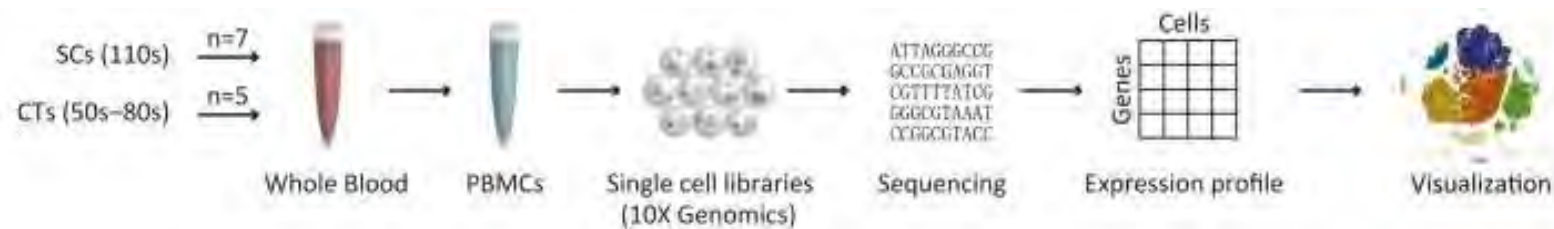
細胞機能(有効性)と
 相関する特徴を同定

IFN γ 刺激後の間葉系幹細胞の形態的特徴を手掛かりに、
 その免疫抑制活性を予測することができる

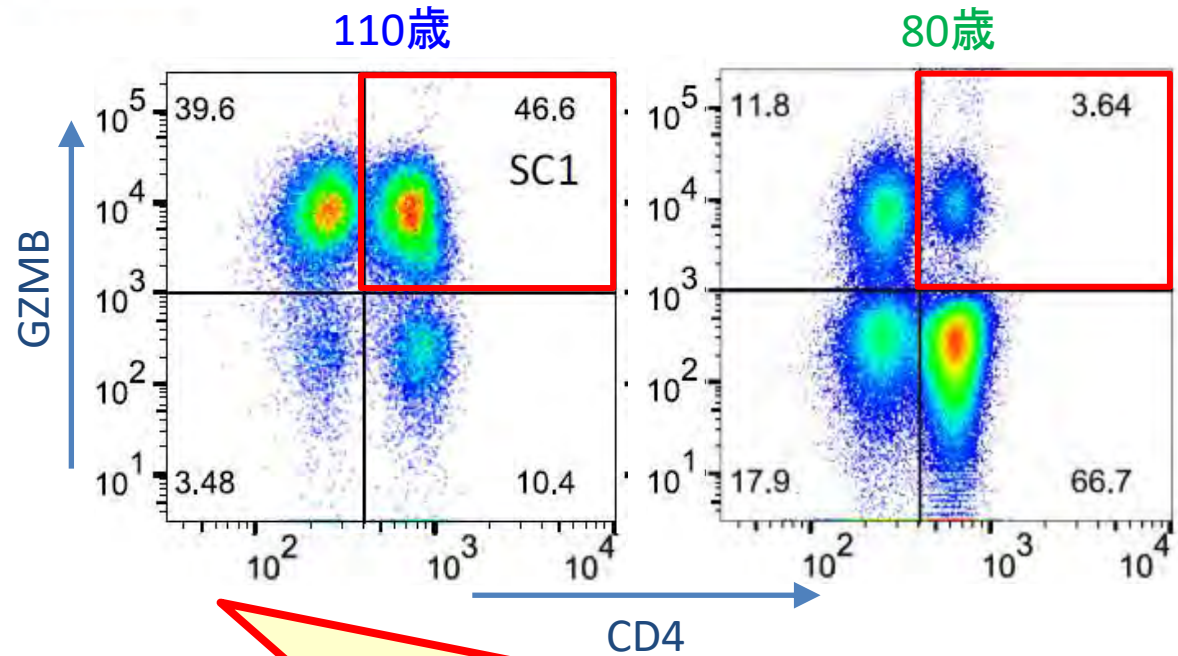
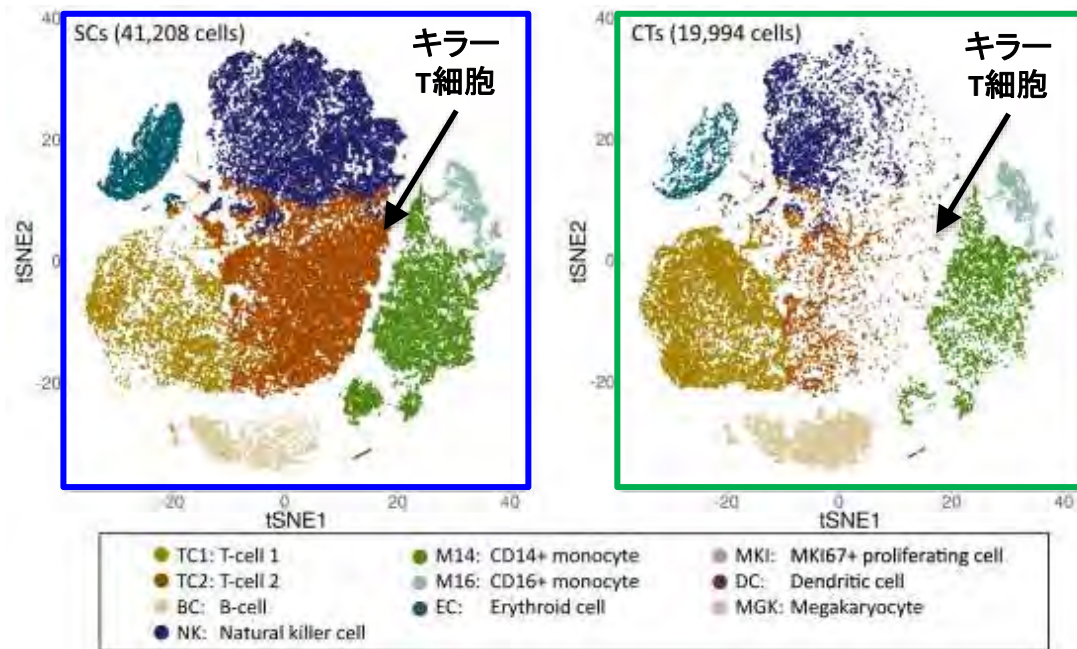
不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

Hashimoto K *et al.*, *PNAS*. 2019; 116: 24242–51.



②超長寿者のキラーT細胞は、通常のCD8陽性キラーT細胞だけでなく、ヒトの血液にはあまり存在しないはずの「CD4陽性キラーT細胞」を多く含む。



①超長寿者(スーパーセンテナリアン, 左)では、50~80歳の細胞(右)に比べ、細胞傷害性分子を発現しているキラーT細胞(茶色)が末梢血単核球中に多い。

細胞の不均一性をシングルセル解析で数値化
 → 生物学的特徴(長寿)と相関する特殊な細胞群

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

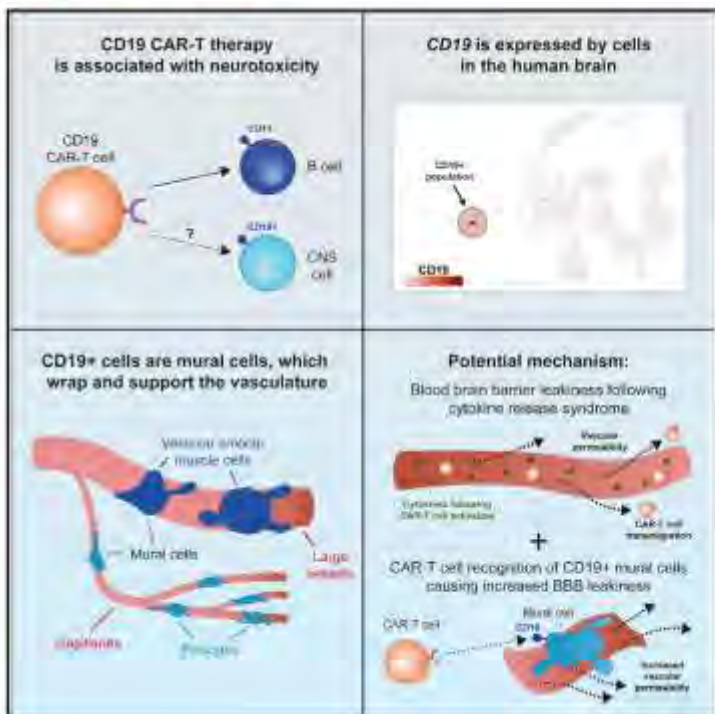
例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

Cell

Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2820%2931013-8>

Graphical Abstract



Authors

Kevin R. Parker, Denis Migliorini, Eric Perkey, ..., Howard Y. Chang, Avery D. Posey, Jr., Ansuman T. Satpathy

Correspondence

denis.migliorini@hcuge.ch (D.M.), satpathy@stanford.edu (A.T.S.)

In Brief

Single-cell RNA sequencing analysis shows that CD19, primarily considered as a B cell-specific surface antigen, is expressed in human brain mural cells that are critical for blood-brain-barrier integrity, suggesting that this cell population may contribute to the neurotoxicity of CD19-directed immunotherapy including CAR-T.

Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709919>

A Subgroup Analysis of Severe Cytokine Release Syndrome



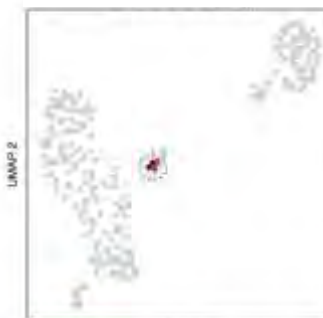
B Subgroup Analysis of Severe Neurotoxic Effects



CD19 (CAR-T target)



CD248 (pericytes)



CD79A (B cells)



ヒト脳を構成する細胞の不均一性をシングルセル解析で数値化
 ⇒ ヒト脳血管壁細胞がCD19を発現 ⇒ CAR-T細胞の神経毒性と関連?

不均一性の「見える化」は、品質評価・管理の重要なカギとなりうる

例) シングルセル・トランスクリプトーム解析

<https://www.humancellatlas.org/>



人体を構成する約37兆個の細胞1つひとつの遺伝子発現パターンをカタログ化することを目的とした国際コンソーシアム。
[日本からは理研が中核機関の一つとして参加。]

16 November 2021

THE CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE ANNOUNCES SUPPORT FOR NEW ANCESTRY NETWORKS FOR THE HUMAN CELL ATLAS

The Chan Zuckerberg initiative (CZI) has announced \$28 million in grants for new Ancestry Networks for the Human Cell Atlas, supporting the inclusion of data from tissue samples from ancestrally diverse donors.

Facebook創業者夫妻設立のChan Zuckerberg Initiativeからも継続的に支援を受けている。

自前でデータを取るだけでなく、このようなデータベースの活用方法を検討してもよいかもしれない。

“HCAのめざす「ヒト細胞の包括的アトラス」はわれわれの身体のGoogle Mapと言える。”
清田 純(せいた・じゅん) 理化学研究所生命医科学研究センター
統合ゲノミクス研究チーム チームリーダー
2021.07.19 週刊医学界新聞(通常号):第3429号



最後に

再生医療等製品の薬事規制に関する動向

再生医療等製品の薬事規制に関する動向(1)

(1) ICHガイドライン

- **ICH Q5A(R2)「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」改訂案の策定**
 - 現在、Step1(専門家作業部会でのガイドライン原案作成),
 - 2022年5月のStep1サインオフの後、改訂版についてのパブコメ募集開始の予定
 - *in vivo*遺伝子治療用ベクター製品を対象に追加
 - *in vivo*ウイルス試験、げっ歯類抗体産生試験を次世代シーケンサーやPCRベースの分子解析手法で代替することを許容
 - 2023年11月にStep4サインオフ予定
- **ICH S12「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布の考え方」(案)の策定**
 - 現在、Step3(ガイドライン案に対する各極での意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正)
 - 国内でもパブコメ募集済み
 - *in vivo*遺伝子治療製品(遺伝子治療用製品)だけでなく、*ex vivo*遺伝子治療製品(遺伝子導入細胞加工製品)も対象

再生医療等製品の薬事規制に関する動向(2)

(2) AMED医薬品等規制調和・評価研究事業(厚労省系)

・「ヒト細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価に関する指針」(案)の策定

【細胞加工製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価のあり方に関する研究(代表:国衛研・佐藤陽治, FY2019-2021)】

- 研究班としての指針案を作成し、関連業界団体(FIRM, JPMA, MTJAPAN)に意見聴取済み。再編集後にAMEDを通じて厚労省に提出予定。
- 研究班としては、その後は厚生労働省内での内容確認、パブコメ募集と対応の後、通知として発出を見込んでいる。

・「生物由来原料基準」改訂案の策定

【新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究(代表:国衛研・佐藤陽治, FY2022-2024)】

- 厚生労働省 革新的医療機器等国際標準獲得推進事業(H29-R1年度 医薬品等審査迅速化事業費補助金, 代表:大阪大学)の「再生医療等製品等のヒト・動物由来原料等のウイルス等安全性のあり方検討班」における議論を基礎に、新規医薬モダリティの開発環境整備と最近の科学的知見を踏まえた合理的規制の実現のために、生物由来原料基準の改訂案をまとめる。

・「エクソソーム製剤の品質管理戦略構築における留意点」(案)の策定

【エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究(代表:国衛研・石井明子, FY2022-2024)】

- 間葉系幹細胞由来エクソソームを製品モデルとし、軟骨疾患を対象疾患モデルとした検討
- エクソソーム製剤の特性解析手法の確立(構造・組成, 物理的・化学的性質, 生物活性, 純度等)
- 各特性と薬物動態・薬理作用・安全性等との関連に関するリスクアセスメントに基づくCQAの特定と、品質の恒常性確保のための指標の設定
- エクソソーム製剤の規格及び試験方法の提案
- 製品品質に影響する製造工程中の要素の特定と管理手法の構築(細胞基材の評価と管理)

再生医療等製品の薬事規制に関する動向(3)

(3) 厚生労働省 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

- 「ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷(外傷性)の治療に関する評価指標」
【厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知 令和3年2月26日 薬生機審発0226第1号 別紙】
- 「ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療に関する評価指標」
- 「ヒト(同種)脂肪組織由来間葉系幹細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療に関する評価指標」
- 「ヒト(自己)末梢血CD34陽性細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療に関する評価指標」
【厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知 令和4年2月17日 薬生機審発0217第1号別紙 1~3】
- 「ヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症の治療に関する評価指標」(案)の策定
【座長:東京大・鄭雄一, FY2021-2022)】
 - 他に剤型の異なるヒトiPS細胞由来心筋細胞製品に関する評価指標を2種作成する予定。

再生医療等製品の薬事規制に関する動向(4)

(4) 厚生労働行政推進調査事業 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)

- 「再生医療等製品リスク管理計画指針」(案)の策定

【新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究(代表: 国衛研・宮島敦子, FY2021-23)】

- 「GCTP省令」改正案の策定

- 改正GMP省令の反映
- PIC/S GMP ANNEX2Aとの整合性の検討

- 「治験再生医療等製品の製造管理、品質管理に関する基準(治験製品GCTP)」(案)の策定

【「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」(GCTP分野)(代表: 東京理科大・櫻井信豪)】

ご清聴ありがとうございました



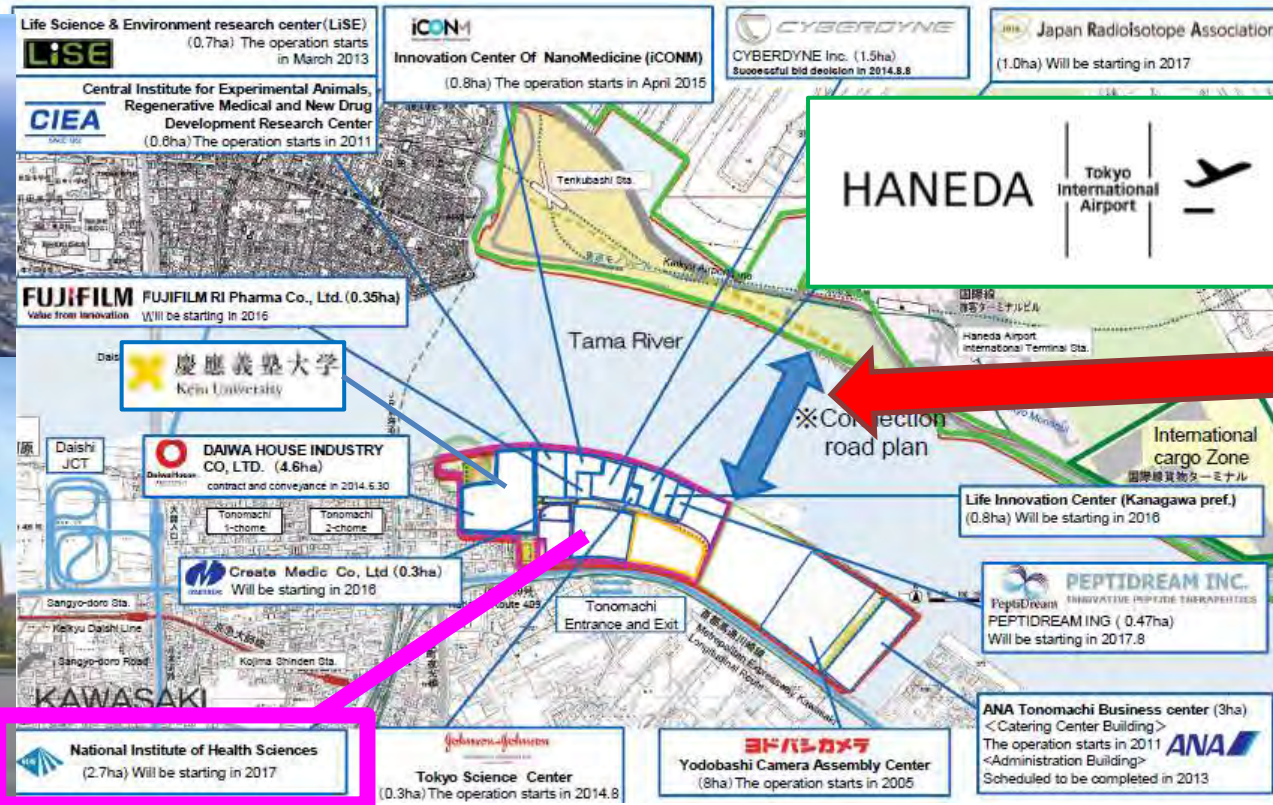
佐藤陽治

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



橋が開通しました



* <https://www.oag.com/hubfs/air-canada-787.jpg>
** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html>