

細胞組織加工製品の実用化における規制課題に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 城倉, 洋二 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032546

東京女子医科大学大学院医学研究科および
早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

細胞組織加工製品の実用化における規制課題
に関する研究

Study on Regulatory Challenges for
Commercialization of Cells and Tissue
Based Products

申請者

城倉	洋二
Yoji	JOKURA

共同先端生命医科学専攻 分子細胞医療研究

2018年3月

ヒトの細胞や組織に対して培養等の加工を施した医療製品である細胞組織加工製品は、有効な治療法が無い疾患に対する治療オプションとして期待が高い。承認を得ていない、即ち有効性と安全性が規制当局によって確認されていない製品を使用した治療（自由診療）や臨床研究は多数行われているのに対し、承認された品目数は、本邦で4、米国で16、欧州連合（European Union（EU））で4であり（2017年9月時点）、本邦に限らず、米国、EUともに開発が進んでいる状況とは言えない。そこで、本博士論文では、以下のように承認取得を目標とした一連の開発プロセスのうち2つのプロセスを選択した上、それに関連する課題に着目し、本邦、米国およびEUにおける細胞組織加工製品の承認制度の規制の課題を明らかにするとともに、開発促進のための提言を行うことを目的として研究を行った。

- (1) 臨床試験のプロセス：細胞組織加工製品における最終的な有効性評価のための第III相試験、もしくはPivotal試験の試験デザインに関する課題
- (2) 承認審査のプロセス：本邦の再生医療等製品（細胞組織加工製品を含む医療製品カテゴリー）を対象とする条件及び期限付き承認制度や、米国、EUの迅速承認・優先審査制度に関する課題

これら2つのプロセスは製品開発の最終段階であり、多くの資金的、時間的なリソースを必要とすることから選択した。よって本研究は、細胞組織加工製品を開発する側や審査する側にとって有益な情報を提供するものとする。

本論文は4章で構成される。

第1章では、本邦、米国およびEUにおける細胞組織加工製品の規制の歴史と国、地域間の差異などを概説した上、現状の製品開発における法制度上の課題を調査データによって示し、本研究に至った経緯を説明した。

第2章では、臨床試験デザインから細胞組織加工製品実用化の課題を検討した。まず、細胞組織加工製品が含まれる医療製品の承認申請を目的とする臨床試験デザインに関する日・米・EUの審査当局のガイダンス文書の調査と、既承認品の臨床試験デザインの分析を行った。試験デザインのガイダンス文書は、米国規制当局である米国食品医薬品局（Food and Drug Administration（FDA））からのものが圧倒的多数であり、バイズ統計法やアダプティブデザインといった統計解析法に関するガイダンスが複数発出されていた。FDAでは、臨床試験デザインの技術的側面からスポンサーや製品開発の企業をサポートし、製品実用化を進めようとしていることが明らかとなった。

次に、日・米・EUの既承認品である26品目の臨床試験デザインの解析（試験の種類、症例数、エンドポイント等）を行った。その結果、米国やEUでの承認品目では、比較対照試験が多く品目で実施されていたのに対し、本邦では少数例の単群試験で承認を得ており、国・地域間に違いがあることが明らかとなった。米国では、新薬の有効性について本質的証拠を求める規制があり、このために細胞組織加工製品でも同様に規制で定めた比較対照試験を行っていたのに対し、本

邦ではそのような規制が明文化されておらず、有効性が承認審査の中で総合的に判断され、承認を与えるという規制の違いが背景にあると考察した。また、実例を踏まえ、このような規制の違いは、例えば本邦では比較対照試験を実施しにくいというように、臨床試験デザインにも影響を与え、グローバルに開発を行う際の障壁になると考えられた。

次に、米国で承認された1品目にてベイズ統計法を用いた第III相試験を実施していたことから、ケーススタディとしてこの品目の試験デザインを詳細に検討した。本品目では第III相試験を2回実施、頻度論的統計法を用いた第1回目の試験では、有効性の検証が得られず、中間解析による適応の絞り込みとベイズ統計法による有効性の解析を組み合わせた第2回目の試験により有効性が検証でき、承認が与えられた。米国での臨床試験デザインに関するガイダンス文書も考察に加え、細胞組織加工製品が有する特徴からベイズ統計法や中間解析法等の統計的手法が利用可能であり、それにより症例数の低減や、試験実施期間短縮の可能性を示した。

以上、米国やEUでは本邦とは異なり承認申請には比較対照試験が求められ、試験デザイン上は細胞組織加工製品を考慮した要求にはなっていないという課題を明らかにし、比較対照試験の実施に際しては、より広く統計的な手法の検討を行うことで、細胞組織加工製品の開発を促進できる可能性があると言明した。

第3章では、優先審査制度から細胞組織加工製品実用化の課題を検討した。米国、EUの優先審査（迅速承認）制度には、指定要件に適合しない製品にも制度が適用されている点、承認後に課せられた臨床試験データの取得が遵守されない場合があるという2つの大きな課題がある。そこで、新たに施行された本邦の再生医療等製品に適用される条件及び期限付き承認制度を比較対照として、米国、EUの優先審査制度（細胞組織加工製品に限定せず、医薬品、医療機器も対象）の10制度を選択したうえで、これらの制度的な特徴からの分析を行った。本邦の条件及び期限付き承認制度では、申請前には有効性が確定でなく推定でよく、承認後に更なる有効性データが要求されることから、市販前の有効性の臨床データの要求の有無と、市販後の臨床試験データの要求の有無に基づいて制度を分類した結果、以下の4グループに分けることができた。即ち、(1)市販後の臨床試験データの取得の義務が無い、迅速に審査する制度、(2)承認後に臨床試験データの取得が義務付けられる条件付き承認制度、(3)限定された対象患者や適応による承認であって、市販前の確証された有効性の臨床試験データが求められず、市販後の臨床試験データ取得も求められない制度、および(4)規制当局による開発支援を伴い、市販前の開発も含めて迅速に承認する制度、であった。

次に、本邦の再生医療等製品を対象とした条件及び期限付きの承認制度と、その制度の下で初めて承認された品目「ハートシート」の承認審査内容の分析を行った。その結果、承認後に製造販売できる期間を設けた点や、市販後の臨床デー

タ収集のための実施基準は臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice（GCP））ではなく、市販後調査に適用される本邦に特有の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準（Good Post-marketing Study Practice（GPSP））である点は、当制度が有する特徴であり、このような特徴は、米国やEUにて課題となっている、スポンサーや製造販売業者が市販後に課せられた義務遵守に対する有効な手段となるものと提言した。一方、本邦の条件及び期限付き承認制度についても、制度の指定要件が明文化されておらず、審査の中で決められることから、開発側にとって開発計画を立てにくい制度であるという課題を指摘した。

第4章では、本研究での結論と今後の課題を述べた。

臨床試験デザインに関しては、本邦では単群試験で承認を得ているのに対し、米国やEUでは比較対照試験が実施され、試験デザイン上は細胞組織加工製品を考慮した規制にはなっていないことが明らかになった。また、比較対照試験の実施に際し統計的な手法の検討を行うことで、開発を促進できる可能性があることを示した。このような臨床試験データにおける要求事項の差異が、将来的に製品開発に与える影響は今後の課題である。

優先審査制度に関しては、本邦の再生医療等製品を対象とした条件及び期限付きの承認制度において、製造販売できる期間を設けた点や、市販後データ収集の実施基準が本邦特有の市販後調査に適用されるGPSPである点は、米国やEUの優先審査制度で課題となっている、市販後に課せられた義務の不遵守に対する改善策になると提言したうえ、本邦の再生医療等製品を対象とした条件及び期限付き承認制度についても、制度の指定要件が明文化されておらず、審査の中で決められることから、開発側にとって予測性の低い制度であるという課題を指摘した。

本邦において法（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）に基づいて届けられた自由診療は3,465件、臨床研究は111件（2017年8月31日時点）と、承認を得ない製品を患者に使用する例は、圧倒的に多い。今後は、このような自由診療・臨床研究と承認を取得する製品開発との間のギャップを分析することで、本研究が発展するものと考えている。

本博士論文では、細胞組織加工製品の承認取得を目標とする製品開発の制度課題を明らかにし、それに対する提言を行うことを目的として研究を行った。特に、有効性を確認するための臨床試験の試験デザインと、その後の承認審査制度、特に優先審査制度に着目し、それぞれのプロセスにおける、細胞組織加工製品の開発の課題分析を行い、開発促進のための提言を行った。一方、本研究が扱わなかった承認を得ない製品を用いた自由診療の課題も残されており、引き続き研究を進める必要があると考えている。

今後の細胞組織加工製品のさらなる実用化に向けて、本研究で得られた結果が大きく貢献することが期待される。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 城倉 洋二 印

(2018年3月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
a. 論文	<p>○Jokura, Y., Yano, K., Yamato, M. Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union. J Tissue Eng Regen Med. 2017 Feb 17. doi: 10.1002/term.2428.</p> <p>Jokura, Y., Yano, K., Watanabe, N., Yamato, M. Bayesian statistics and clinical trial designs for human cells and tissue products for regulatory approval. Regenerative Therapy. 5. 2016. 86-95</p>
c. 講演	<p>城倉洋二、矢野一男、大和雅之 「多血小板血漿（PRP）療法における再生医療関連規制の日米欧比較」 第8回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2017年9月8日 一橋大学一橋講堂（学術総合センター） レギュラトリーサイエンス学会主催</p> <p>城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、大和雅之 「自由診療における再生医療について」 日本生体医工学会 第13回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 2017年2月18日 東京女子医科大学 日本生体医工学会 専門別研究会主催</p> <p>城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、大和雅之 「優先審査制度としての本邦の再生医療等製品の条件期限付き承認制度の課題」 第7回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2016年9月9日 一橋大学一橋講堂（学術総合センター） レギュラトリーサイエンス学会主催</p> <p>城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、大和雅之 「再生医療等製品における「条件期限付き承認」をどう考えるか：治験デザインのための考察」 日本生体医工学会 第11回医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会 2016年2月27日 東京女子医科大学 日本生体医工学会 専門別研究会主催</p> <p>城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、露木健一郎、井川太介、岩石千枝、大和雅之 「再生医療等製品における治験デザインの検討」 第6回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2015年9月9日 一橋大学一橋講堂（学術総合センター） レギュラトリーサイエンス学会主催</p>

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
d. 著書	<p>「医薬品医療機器等法の基礎」 著書・編著：Regulatory Affairs Professionals Society 城倉 洋二（分担） 「第13章 コンビネーション製品に関する申請」 出版元：Regulatory Affairs Professionals Society 出版年：2016年</p>
e. その他	<p>（講演） Yoji Jokura, Sara Sherman, Jennifer Brown How to introduce the Stent for venous quickly into Japan – Industry Perspective Japan Endovascular Treatment Conference 2018 2018年2月25日 ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター Japan Endovascular Treatment 主催</p> <p>城倉 洋二 「ミノサイクリン／リファンピシン含浸中心静脈カテーテル Cook Spectrum の開発」 第3回 DIA 医療機器開発シンポジウム：ゼロベース思考の医療機器開発 2017年4月10日 日本橋ライフサイエンスハブ 一般社団法人ディー・アイ・エー・ジャパン主催</p> <p>城倉 洋二、新川 勝己 「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステントの承認申請について」 第6回新医療機器の承認審査に関する研究会 2017年3月23日 医療機器センター （公財）医療機器センター附属 医療機器産業研究所主催</p> <p>城倉 洋二 「JET タウンホールミーティング：本邦の EVT に直面する問題を産官学で乗り越えよう：パネルディスカッション」 Japan Endovascular Treatment Conference 2017 2017年2月17日 ガーデンシティ品川 Japan Endovascular Treatment 主催</p> <p>城倉 洋二 「Zilver PTX レジストリーから学んだこと」 Japan Endovascular Treatment Conference 2016 JET タウンホールミーティング：本邦における EVT レジストリーの活用法を考える 2016年2月20日 ヒルトン福岡シーホール Japan Endovascular Treatment 主催</p>