

JAPIC

JAPIC
Japan Pharmaceutical Information Center

一般財団法人 日本医薬情報センター

NEWS



Contents

巻頭言

「インスリンとともに90年の歴史 -ノボ ノルディスク-」

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 専務取締役 江島 伸一…… 2

今月の表紙

グエル公園 (スペイン)

インフォメーション

3月発刊!

『JAPIC医療用医薬品集 普及新版2015』…………… 4

『日本の医薬品 構造式集2015』…………… 4

トピックス

「再生医療等製品の動向と薬事法改正」

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 客員研究員 鈴木 和博…… 5

コラム

最近の話題「薬物反応の民族差を今の人類学から考える」

医薬開発コンサルタント 白川 光政…… 12

外国政府等の医薬品・医療機器等の安全性に関する規制措置情報より-(抜粋)…………… 14

図書館だよりNo.297 情報提供一覧…………… 15

3

2015 | No.371

インスリンとともに90年の歴史 —ノボ ノルディスク—

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 専務取締役
江島 伸一 (Ejima Shinichi)



糖尿病とインスリンの発見 —ノボ ノルディスク90年の歴史—

糖尿病の歴史は古く、その症状は紀元前16世紀のエジプトの記録にあり、紀元前3世紀にはラテン語のDiabetes (糖尿病) という言葉が作られていた。中国の唐時代 (7~10世紀) の医書には「消渴 (しょうかつ)」と記され、日本でも平安時代 (8~12世紀) には「かわきの病」、「加知乃也萬比・かちの病」として知られていた。いずれも多尿、蜜尿の症状で、長く治す術はなく“死の病”とされていた。

1921年、カナダ人のバンティングとベストがイヌのランゲルハウス島細胞から内分泌物を取り出すことに成功。この抽出液を14歳の糖尿病患者に投与すると少年は糖尿病昏睡からたちなおり、生命を長らえることができたのです。この抽出液はランゲルハウス島の「島」のラテン語Insulaにちなんでインスリン (Insulin) と命名され、それがインスリンの発見です。

それを当社の創設者の一人であるノーベル生理学・医学賞を受賞したアウグスト・クロウト、自身も糖尿病であった妻マリーの糖尿病治療への強い情熱から、1922年デンマークでの製造許可を取得し、ウシの膵臓からインスリン抽出に初めて成功した。それ以来、ノボ ノルディスクは90年以上の歴史を誇り、糖尿病だけではなく、血友病、成長障害に特化し、革新的なバイオ医薬品を創出してきました。



アウグスト クロウト教授と妻マリー博士

患者さん中心の考えは、ノボ ノルディスク社員のDNA

創設者の妻自身が糖尿病患者だったことは、他の会社と歴史的に違うところです。糖尿病は一生付き合っていかなければならない慢性疾患で、いかに生活の中で糖尿病を治療していくかが重要です。QOLをどう高めていくかという患者さん中心の考えが、社員一人ひとりに深く根付いているのはこの会社の生い立ちから来るものでしょう。

1型糖尿病という病気は、インスリンが1921年に発見されるまで死に直結した病気でした。インスリンの発見後、命をつなぎとめることができるようになりましたが、まさに、その時から患者さんのQOL向上のためのインスリン注射の改善との戦いが始まった。



インスリン発見とインスリン生産一号機

QOLの向上と技術革新

当初の製剤は、全ての患者さんに有効であったとは言えず、常に安定した純度の高い製剤を造るのは相当に難しかった。また作用時間が短く、1日に何度も大量に注射しなければならなかった。インスリンを注射するぐらいならそのまま死を選んだ方がいかに楽かと考えた患者さんもいたようだ。1940年前後には、社内の技術革新が大きく進み、多くの持続型インスリンが開発され、患者さんのQOLは飛躍的に改善された。

1960年代になると、長期投与によるインスリン抗体の問題が発生したが、1973年に格段に精製技術を向上

させた単一の成分を意味するMCインスリンが開発され、爆発的に世界中に普及した。一方、動物インスリン製剤はアレルギーや注射部位の異常、安定供給の問題とBSEによる安全性リスクを改善すべく、1987年に遺伝子組換えヒトインスリンを開発することで解消された。1999年には超速効型インスリンアナログ製剤を開発。これまでは食事30分前に注射する必要があったものが、注射後すぐに食事がとれるようになり、患者さんのQOLを健常人と同レベルに向上させることができた。

薬剤、注入器、注射針が揃って「くすり」 —「ノボペン®」誕生—

ノボ ノルディスクは患者さんにとって、インスリン治療が苦痛なく、どれだけ生活に根付き、いかに便利であるかなどに最大の関心を払ってきました。インスリン発見から3年目の1924年に患者さん自身が注射できる特殊な注入器「ノボ シリンジ」を開発。今日の「ノボペン®」の原型です。当初、インスリンはバイアルで販売していました。そのため患者さんは毎回注射筒、注射針を煮沸滅菌しなければならず、学校や職場では注射できませんでした。そして、1985年、世界初のまったく新しいペン型インスリン注入器「ノボペン®」を発売した。これまでの煩雑な作業を軽減し、便利で使いやすい注入器は患者さんにとっては朗報で、瞬く間に世界中に広がりました。

また、外径0.23mmの注射針も試行錯誤を重ねて自社で開発しました。カートリッジ、注入器、注射針のすべてを自社で手掛けているのは、インスリンという薬剤と投与に必要な注入器、注射針が揃って「くすり」であるという考え方からくるものです。



インスリン注入器の変遷

安定供給の責務と24時間365日電話相談窓口 —東日本大震災では—

薬の特性上、継続的かつ安定的に患者さんに届けることは大変重要な責務です。工場は福島県郡山市にあります。実は東日本大震災の際に試験管1本も倒れませんでした。日本は地震大国なので、あの規模の地震でも耐えられるよう建てられています。郡山市を選んだ理由は、車でのアクセスが複数で、雪が少なく、輸入しているので横浜、成田から200km圏内であることがポイントでした。今回の地震ではそれが証明され、東北道は制限的にしか使えなかったが、日本海側から東北の太平洋側に物流することで滞りなく行えました。

電話相談は阪神・淡路大震災後の1995年7月に開設。2003年には24時間365日受付としました。もともと製品をお使いになる方は子供さんが多く、夜に具合が悪くなる

こともあるだろうと常に開かれた相談窓口としました。東日本大震災時には大活躍でした。地震発生の1週間に300件以上の相談があり、供給に関する相談が最も多くありました。相談は年に25,000件ほどで、多くは患者さん及びご家族からです。



インスリン研究所

“Changing Diabetes®”（糖尿病を克服する）活動 —糖尿病患者さんの夢をあきらめない—

糖尿病とともに生きる人々が健康な人と変わらない生活の質を得られるようにするため、ノボ ノルディスクは、糖尿病の受診、診断、薬物治療、療養支援の各段階における障壁を軽減するためのさまざまな活動に取り組んでいます。“Changing Diabetes®”を通じ、より多くの糖尿病とともに生きる人たちが、自分の夢の実現に向け糖尿病と向き合い、糖尿病をコントロールしていくことを支援しています。

“Changing Diabetes®”として、ウォークラリーを支援しています。また、日本糖尿病協会主催のサマーキャンプに併せスケッチコンクールを行っています。糖尿病は子供さんだけでなく家族にとっても影響の大きな病気です。糖尿病を発症した5歳の女の子が「どうしてこんな病気になったの！ どうして毎日注射しなければならないの！」と言っていたが、サマーキャンプに参加し自分より小さい子が自分で注射をしている。それを見て「自分で打たなくて！妹が生まれ、お姉ちゃんにならなくては！」と自分で打つようになったとお母さんが非常に喜んでおられ、家庭が一変し家族の悩みが解消されたと大変感謝されました。

価値ある情報で適正使用の推進

インスリンは、他の薬とは多少違うところがあります。その人の体調によっても用量を変える必要があり、同じように注射をしていても低血糖になったり高血糖になったりすることがあります。例えば高血圧症なら、使用する薬で血圧が安定していれば、処方内容を頻繁に変えることはないでしょう。しかし糖尿病は、食事量が多ければ少しインスリン量を増やし、受験では血糖値を少し高めに設定するためインスリン量を減らすなど、患者さんはいろいろなことを考えています。インスリン治療では、患者さんのその時々状況に応じてバランスよく血糖コントロールすることが重要で、その意味でも適正使用の推進は非常に大切です。

3月発刊!

『JAPIC医療用医薬品集 普及新版2015』

毎年大好評の『JAPIC医療用医薬品集 普及新版2015』を3月中旬に発刊いたします。

本書はコンパクトなA5判で2015年1月までの添付文書情報を収載しておりますので、毎年8月発刊の医療用医薬品集のハンディ版あるいは追補版としてもご利用頂けます。

《本書の特長》

- ・「JAPIC医療用医薬品集」収載内容から臨床で利用する頻度の高い項目〔組成、効能・効果、用法・用量、禁忌、警告、使用上の注意（相互作用、副作用、妊娠授乳婦投与、高齢者投与、小児投与等）、半減期〕を抽出、要点に絞って編集し、一回り小さいA5判のハンディサイズにまとめました。
- ・2015年1月時点までの約2,100成分、約21,000製品の最新医療用医薬品情報を収録しております。
- ・医療用医薬品集に比べページ数は約半分となり、価格もお求めやすくなっております。

価格：4,800円（+税）。A5判 約1,800ページ（販売：丸善出版株式会社）



『日本の医薬品 構造式集2015』

『日本の医薬品 構造式集 2015』を3月上旬に発刊いたします。

化学構造式にはきわめて多くの関連情報が含まれており、それらの情報から医薬品の代謝や薬理作用などを類推することができ有益です。最新の構造式を収録した書籍は他に見られないことから貴重な資料となっております。

《本書の特長》

- ・「JAPIC医療用医薬品集2015」収載成分から一部の高分子製剤、低分子製剤などを除く約1,400成分の構造式を収録しております。
- ・各成分には構造式のほか、一般名・化学名・薬効分類・効能効果・CAS Registry number・分子量・分子式を記載しております。
- ・索引は五十音（和文）索引とアルファベット索引の2種類を収録。五十音索引では製品名による検索ができます。

価格：1,800円（+税）。B5判 約200ページ（販売：丸善出版株式会社）



第141回薬事研究会

特別講演



再生医療等製品の動向と
薬事法改正

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 客員研究員 鈴木 和博
Suzuki Kazuhiro

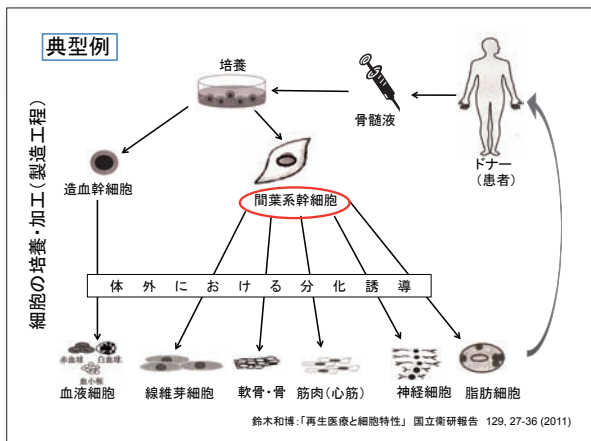
本稿は、第141回薬事研究会（平成26年12月2日）の講演内容を再編集したものです。

はじめに

再生医療製品の研究・開発が進む中、新たな法規制が施行され、薬事法も改訂されました。そこで再生医療の基礎、研究動向、問題点を背景として説明し、新たな法的枠組みを解説します。

実際に行われている再生医療には、ドナーから採取した骨髓液や脂肪組織に含まれる間葉系幹細胞がよく使われています。この細胞は培養ディッシュなどの表面に付着して増殖する細胞で、**図1**に示したように様々な機能をもつ細胞に分化できます。患者自身がドナーとなる場合と、他者由来の細胞を使う場合があります。また、増殖させただけで分化させずに使う場合もあります。ここで重要なのは、「細胞を培養する」という人為的な過程が入ることで、これが再生医療の特徴です。再生医療を理解するには、よく使われる幹細胞の生物学的特徴を知っておく必要があります。

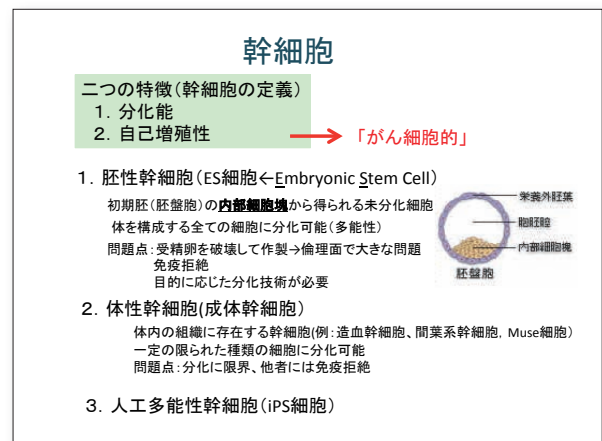
図1



幹細胞は、(1) 機能する細胞に分化すること、(2) その幹細胞自体を複製する自己増殖性があること、の二つの大きな特徴をもつ細胞です。幹細胞には大きく分けて二つあり、全ての細胞に分化できる多能性幹細胞と、限

られた機能細胞にのみ分化できる体性幹細胞があります。ES細胞およびiPS細胞は前者に、間葉系幹細胞は後者に含まれます（図2）。多能性幹細胞は強い自己増殖性のため腫瘍を形成する傾向が強く、それは再生医療においては「造腫瘍性」として重要な注意点となります。

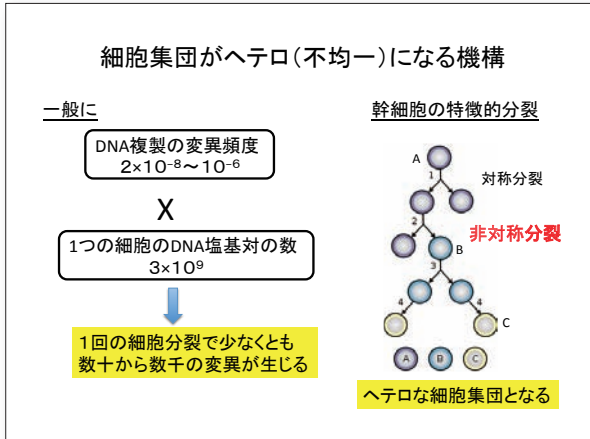
図2



再生医療の法規制はいずれも細胞の不均一性を繰り返し指摘していますが、それは実際にはどのようなものなのでしょうか。一般に細胞は、分裂時のDNA複製において、必ず複製ミスを生じます。様々な修復機構が機能した後でも、ほぼ 10^{-8} のオーダーで変異を生じると計算されており、全ゲノムでは分裂の度に細胞あたり少なくとも数十の変異が生じていることとなります。また幹細胞の分裂の特徴として、一つは自己と同一の幹細胞、もう一つは分化途上の細胞という二種類の細胞を生み出す「非対称分裂」をすることが知られています。分化過程は非対称分

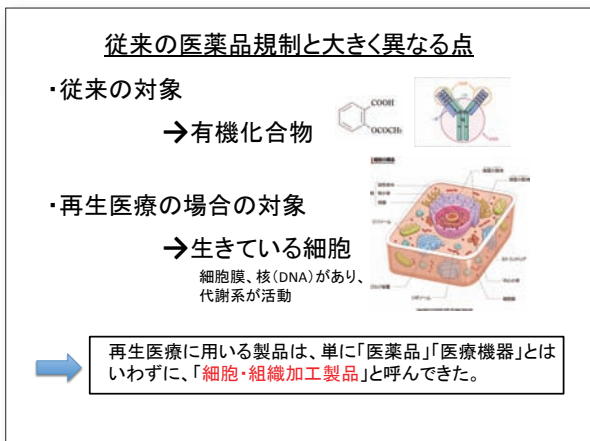
裂を積み重ねるプロセスでもあり、細胞集団は不均一（ヘテロ）なものとならざるを得ない生物学的な宿命があると言えます（図3）。

図3



再生医療の規制に関連するもっとも重要なポイントとして、医薬品が化学的に一定の構造からなる均一な有機化合物である一方、再生医療に使われるのは「生きている細胞」であるということが挙げられます（図4）。

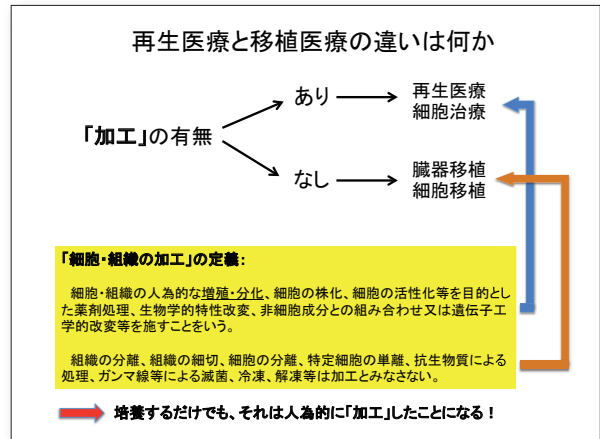
図4



細胞は、細胞膜を有した閉じられた系で、物質代謝、エネルギー代謝を営み、物理的にはエントロピーを捨てていく「生きている」システムで、単に大きいだけでなく、ひとつの生命体として、有機化合物とは全く次元の異なる存在です。このことが実際の使用に際しても、規制に関しても、根本的に異なる考え方を必要とするポイントとなります。これまで再生医療の製品を薬事で扱う場合は、医薬品や医療機器とは区別して「細胞・組織加工製品」という表現が使われてきた所以であり、その考え方は今般の法改正でも受け継がれています。また移植医療と区別するポイントとしても、「加工」の有無が重要となります（図5）。

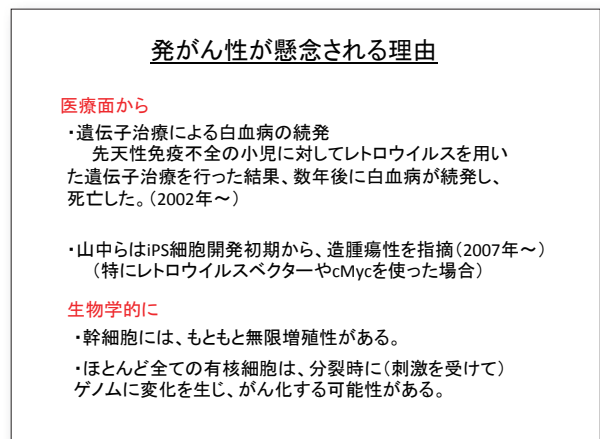
培養するだけでも、それは人為的な工程ですから「加工」となります。

図5



再生医療では、使用する細胞の発がん性が大きな懸念事項となっています。その背景には、成功したかに見えた遺伝子治療が、後の白血病続発の原因となったことが明らかになって、遺伝子を操る医療分野に極めて強い警告となったことがあります。幹細胞は無限増殖性をもつという意味で「がん細胞的」な性質をもつことは述べましたが、生物学的な一般論としても細胞はもともと遺伝子に変異を生じうる存在であり、がん化のリスクがゼロという細胞は存在しないと考えた方がいいのです（図6）。

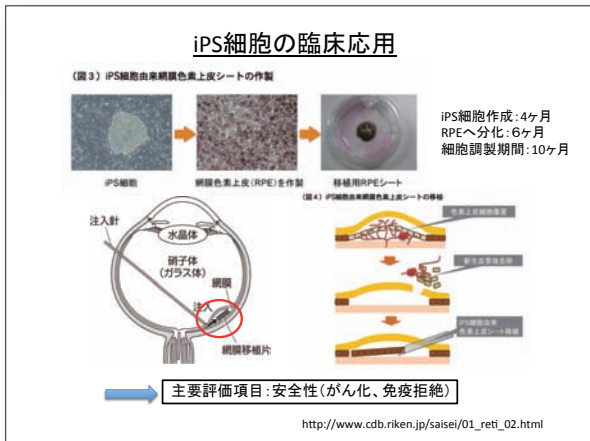
図6



2014年9月に理化学研究所の高橋政代先生達のグループが、iPS細胞由来の網膜色素細胞の臨床応用を開始し大きく報道されました。ここでは技術的な説明は省略しますが、この臨床研究の主要評価項目が有効性ではなく安全性であることは強調しておきたいと思えます。がん化や免疫拒絶などの危険性がないかチェックするのが主な目的であることが、患者さんとのインフォームドコンセントで

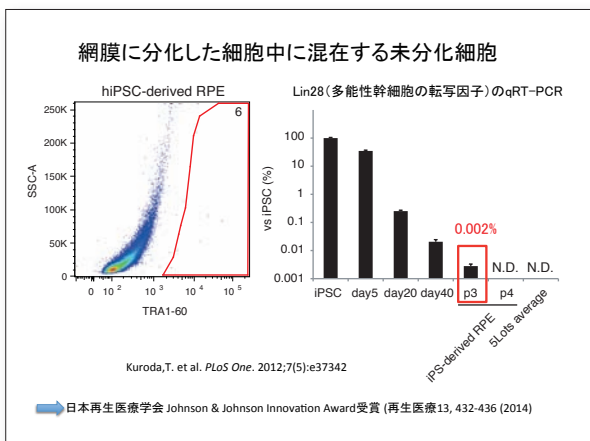
も確認されているのです(図7)。

図7



使用された細胞について、がん関連遺伝子の変異などが事前に詳しく調べられたのはもちろんですが、理研と共同研究してきた国立衛研では、網膜細胞中に残存する未分化細胞を検出する方法を開発しており、Lin28遺伝子を定量RT-PCRでアッセイすると高感度検出できることを報告していました。網膜細胞5万個あたり1個の未分化細胞の混在を検出できるもので、ちょうど今回臨床応用された細胞数5万個と一致し、この方法でも安全性がチェックされています(図8)。

図8



ここで、再生医療に使われる製品の主なリスクをリストアップすると図9のようになります。がん化の問題ばかりが目立りますが、ほかにもウイルス汚染や免疫拒絶など重要なリスクがいくつもあります。その軽重は製品毎に異なるので、リスクの順位も一律ではない点も注意すべきです。また実際には、医師の手術手技の水準も重

要となります。日本は世界でも類のないほど医師の裁量権の強い国で、保険外の自由診療も多く行われており、その中には「再生医療」「細胞治療」のカテゴリーに入るものも種々あります。典型的な例として、がん患者の免疫細胞を加工して患者に戻す「がん免疫療法」や、脂肪組織の幹細胞を培養して皺のぼしや豊胸手術に使う「美容整形」などがあります(図10)。

図9

細胞・組織加工製品の主なリスク

- ウイルス等の感染性因子の伝播
- 細胞の遺伝的不安定性(染色体異常)と造腫瘍性
- 不純物混入(血清・抗生物質を含む)
- 望まない免疫応答(特に同種由来製品)
- 非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性
- 製品の意図しない生物応答

これらのリスクに対応した品質・安全性確保が必要
「何を」「どこまで」は製品によりケースバイケース

図10

しばしば問題となる「再生医療」

1. がん免疫療法
2. 美容整形

いずれも自由診療によるもので、日本中にたくさんの施設がある！

なかには死亡例や訴訟に至った例もあり、手術失敗の苦情は後を絶たない状況で、Nature誌などでも繰り返し指摘されました。国際的に恥ずかしい状況と言わざるを得ない事態となって、日本再生医療学会もたまりかねて注意声明を出しました。患者にとって危険だけでなく、細胞を用いた再生医療のイメージが損なわれると再生医療の進展そのものが危うくなるという危機感から出されたものです(図11)。

図11

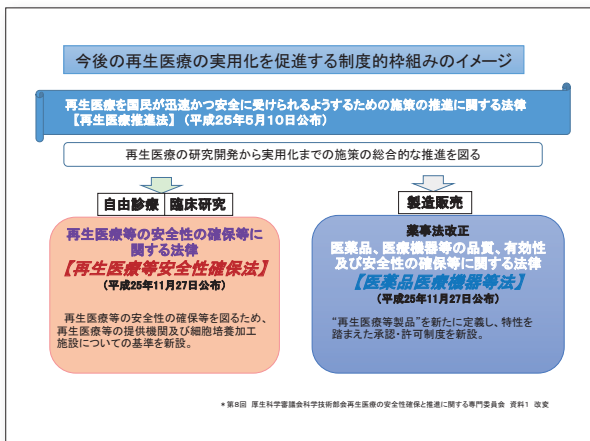
日本再生医療学会声明(平成23年1月26日)

「医師の裁量権」を根拠に、ヒト幹指針の遵守や薬事法に基づく治験等の申請といった安全性の確保等のための正規の手続きを経ず、幹細胞の輸注、投与、移植等の所謂、再生・細胞医療と称する行為が行われている実態があります。また、不適切な幹細胞治療が行われ、その結果、種々の医療事故等が発生しています。世界には「tax haven」と呼ばれる租税回避地として利用される国がありますが、日本が他国から幹細胞治療分野において「therapeutic haven」として利用される(既にされつつある)ことが非常に危惧されます。

再生医療学会は、医療の進歩のために必要な新たな挑戦を進めて来ており、これを否定するものではありませんが、ヒト幹細胞を用いた医療は、難治性疾患等の有効な治療法の期待が大いものと同時にまだまだ安全性を含む色々な課題を持っていることから、科学的根拠が低く安全性を考慮しない所謂、「未承認の再生・細胞医療」に対しては、患者に対する健康被害の発生、今後の幹細胞治療の推進の障害、国民の皆さんの幹細胞治療に対する誤った認識を持たせてしまう等に対して強い憂慮を抱いております。このような観点から、**本会会員に対しては、患者の安全性の確保と早期の再生医療の適正な実用化のために各種法令、通知告示、ガイドライン等を守り、未承認の幹細胞を用いた医療行為に関与しないことを求めます。**

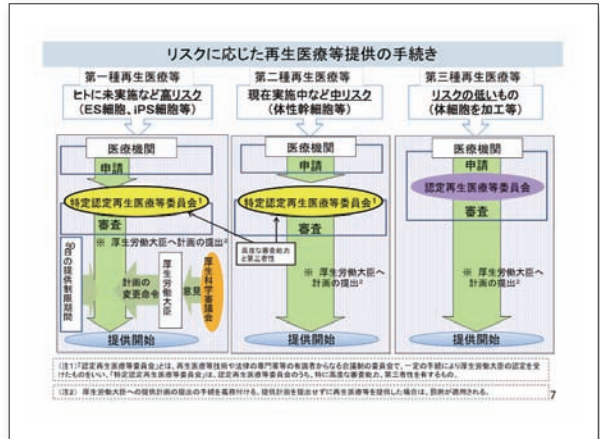
新聞・テレビなどのメディアも再生医療と称している「危ない自由診療」の問題を取りあげるようになり、その野放し状態を規制する新たな法的枠組みが真剣に議論される機運となりました。2013年5月に基本精神を謳った「再生医療促進法」、11月には医師の裁量権範囲を規制する「再生医療等安全確保法」および従来の薬事法を改定した「医薬品医療機器等法」が成立し、2014年11月に施行されました(図12)。

図12



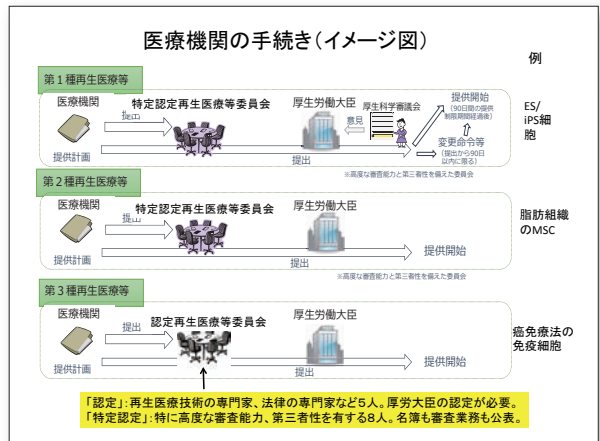
安全確保法ではリスクに応じて異なる手続きを定め、iPS細胞を使う場合などは第一種再生医療として、医療機関内の特定認定再生医療等委員会と厚労省の厚生科学審議会のダブルチェックが必要となっています(図13)。

図13



委員会のメンバーは医療だけでなく法律や倫理面なども含めた専門家集団として国の認定が必要であり、議事内容も公開とされ、客観的な厳しい評価が前提となっています(図14)。

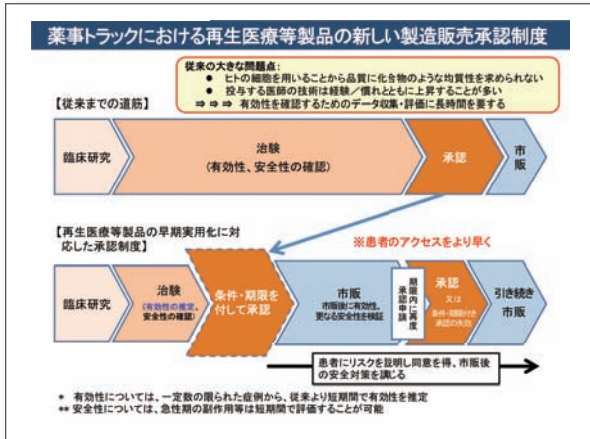
図14



上述の美容整形などは第二種に、がん免疫療法などは第三種になりますので、一定の規制がかかり実効が上がることを期待したいところです。ただ施行後一年間は移行措置期間として猶予されているので、多くの自由診療機関がどのような対策を講じるかを見守る必要があります。またこの法制下で行われる臨床データに関しては、公的に蓄積して評価する仕組みは未整備のままです。

一方、従来の薬事法は長年馴染んできた名称まで大きく変わり、再生医療等製品は独立して新たな章に位置づけられました。その承認に関しても、条件・期限を付して早期に承認する制度が導入されました(図15)。

図15



再生医療製品は、医薬品のように多くの症例数を集めてプラセボと比較することなどが事実上不可能なため導入された制度であって、有効性に関する市販後の詳細なデータ収集が厳しく義務づけられており、審査の基準が緩くなったわけではありません。もちろん安全性を示す臨床データは必須であり、有効性を示すエビデンスや科学的なロジックも必要です。また再生医療に関連して発出されていた多くのガイドラインはGCTP省令として整理され、製造管理や品質管理の基準が示されました。再生医療製品に関連するGMPやQMSは、GCTPに統合されたこととなります。新たにリスクマネジメントおよびベリフィケーションも明記され、最近の規制の考え方が反映されています(図16, 17)。

図16

GCTP省令 (Good Cell/Tissue Practice)
再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成26年厚生労働省令第93号)

<ul style="list-style-type: none"> 第1条 趣旨 第2条 定義 第3条 適用の範囲 第4条 品質リスクマネジメント 第5条 製造部門及び品質部門 第6条 製造管理者 第7条 職員 第8条 製品標準書 第9条 手順書 第10条 構造設備 第11条 製造管理 第12条 品質管理 	<ul style="list-style-type: none"> 第13条 製造所からの出荷の管理 第14条 バリデーション又はベリフィケーション 第15条 製品の品質の照査 第16条 変更の管理 第17条 逸脱の管理 第18条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理 第19条 回収処理 第20条 自己点検 第21条 教育訓練 第22条 文書及び記録の管理 第23条 記録の保管の特例
---	--

※下線: GCTPで新たに規定された事項、二重波線: 再生医療等製品の特性を踏まえた事項が考慮

図17

GCTP省令での定義

品質リスクマネジメント
製品の開発初期から製造販売が終了するまでの全期間にわたり製品の品質に対するリスクについて適切な手続に従い評価、管理等を行い、製品の製造手順等及び品質の継続的改善を促進する主体的な取組をいうものであること。

ベリフィケーション
倫理上の理由による検体の量的制限、技術的境界等のため、プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程(試験的検体の利用等により適切にプロセスバリデーションを実施しうる製造工程を除く。)に関し、実生産において、あらかじめ特定した製品の品質に影響を及ぼす変動要因が許容条件の範囲内にある等、製造手順が期待される結果を与えたことを各ロット番号または製造番号の製品毎に確認し、文書化することをいう。

定義の文章はやや難しいですが、理解のポイントは、製品毎に異なるリスクを製造のステップごとに丁寧に探し出し、最終製品にどう影響するかをの視点から評価すること(図18)、および最終製品そのものにアプローチして品質を評価・確認することでしょう。製品毎に製造プロセスが大きく異なる再生医療製品は、医薬品と異なりバリデーションでカバーできる品質の範囲は限定的とならざるを得ず、最終製品自体のチェックと相まってはじめて十分な品質保証ができる、という考え方です(図19)。

図18

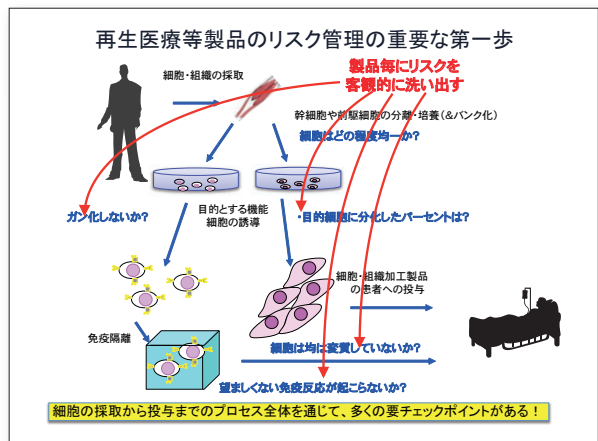
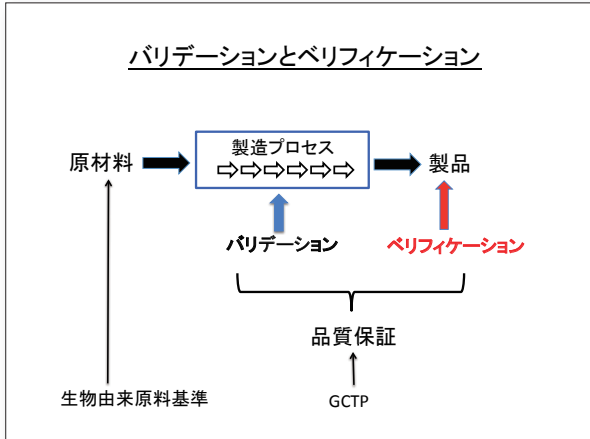
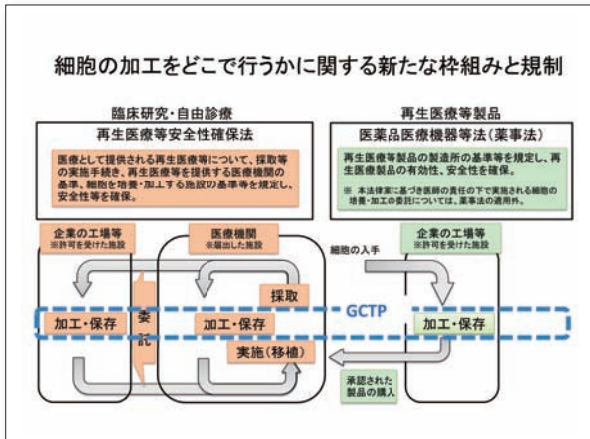


図19



細胞の加工を行う場についても、新たな枠組みが法制化されました。それは安全性確保法の範囲で、医師が企業の工場に委託して細胞の加工ができるようになった点です。従来は薬事法下で規制されていたことを、図20に示すように医薬品医療機器等法の範囲外でも可能としたもので、非常に多くの議論がありました。

図20



そこで安全性を確保するため、委託を受けられる工場は許認可を受ける必要があること、そして細胞を扱う基準としてはGCTPと同じ基準が適用されることとなりました。GCTPは薬事法的な厳しい基準ですから、その遵守を全ての医療機関、細胞加工工場にまで拡大して課したことになります。安全面での逸脱がないかは今後の運用次第ですが、違反には罰則も規定されています。全ての医療機関や自由診療施設がGCTPを本当に遵守できるのか、規制当局の実際の対応も含めて注視していく必要があると思われます。

また、GCTPの規制対象となる前の段階の「原料」に関しても、これまでのバイオ医薬品を想定した基準に改定が加えられ、再生医療製品にも適するものとなりました(図21,22)。

図21

生物由来原料基準一部改正の主なポイント
(平成26年10月2日 薬食発1002第27号、薬食審査発1002第1号)

- 対象に「再生医療等製品」を加えた。
- 既に承認された医薬品等について、別の製品の原料等として用いる場合にあっては、原料として、生物由来原料基準に適合しているものとみなすこととした(ただし、基準不適合でやむを得ず使用されている医薬品等を除く)。
- 輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の範囲から、医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを除いた(→ヒト由来原料基準へ)。
- ヒトの細胞や組織の提供時の同意取得等に関する具体的な規程を加えた。
- ヒト由来原料等について、ウイルス等を不活化又は除去する処理について、当該処理を行わない合理的な理由がある場合を除くこととした。

図22

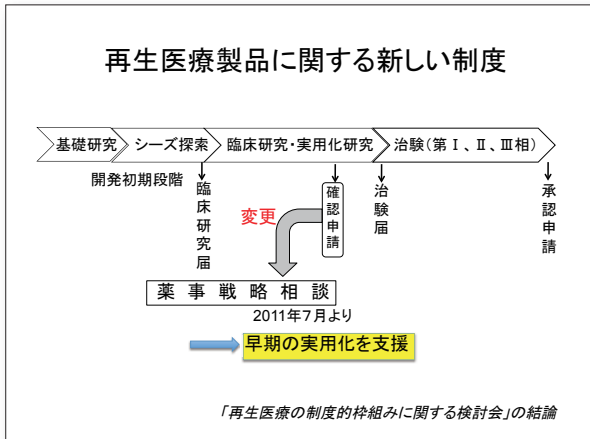
生物由来原料基準一部改正の主なポイント(続き)
(平成26年10月2日 薬食発1002第27号、薬食審査発1002第1号)

- ヒト由来原料等を作製する作業の経過については、別途、製造管理や品質管理の基準において管理されるべきものであることから、不要とした。
- 反芻動物由来原料として使用可能な原産国について、従来の指定国に加え、国際獣疫事務局(OIE)のリスク評価が「無視できるリスク国」と評価された国を追加し、「無視できるリスク国」と評価された以降に採取された原料等を速やかに使用できるようにしたこと(実質的な規制緩和)。
- 動物由来原料等における原産地、使用部位等の確認については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には、不要なものとしたこと。

原料のトレーサビリティを必要以上には問わないことや、牛胎児血清の原産国範囲が広がったことは、製造者の過剰な負担を除いたこととなります。

一方、今般の新たな法制度施行に先立って、再生医療の実用化を支援する「薬事戦略相談」が2011年からスタートしていました。著者も委員として参画していた検討会の結論として、確認申請に代わる制度が新設されたものです(図23)。ポイントは開発早期の段階から規制当局と実用化に向けた相談ができるという点です。初期段階の個別面談や事前面談は無料となっています。研究開発が、実用化に向けて的確に焦点を合わせて展開できるようになったという意味で業界やアカデミアから歓迎され、早くも年間数十件の実績となっています(図24)。

図23

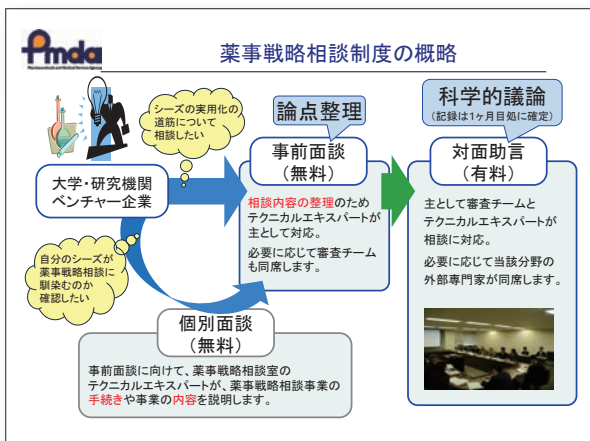


いずれもJ-TEC社が長年奮闘して承認を得たものですが、ここで注目すべきは承認に至った要件です。いずれも臨床例は極めて少ない段階で、安全性・有効性を説明するロジックを整えて承認を得ています。医薬品でいえばウルトラオーファンの扱いで、市販後のデータ収集が強く義務づけられています。すなわち、今般の医薬品医療機器等法における条件・期限付き承認と類似のレベルで既に承認判断されていたこととなります。規制当局にとっては過去に承認例があり、今度の条件・期限付き承認は必ずしも「新たな基準」で審査するものではないことになるでしょう。

近年、日本が得意としてきた工業製品はかつてのような経済成長の牽引力をもてなくなっているなかで、再生医療の実用化・普及が経済振興策の中に位置づけられています。強い「追い風」が吹いてバブルに近い状況にあることに、現場の関係者達は気がついていました。これは「医療」ですから、市場拡大を原理とする「資本の論理」中心ではなく、「患者の論理」中心で全体が進むべきでしょう。

また、再生医療は移植を伴う医療ですから、本当によい医療となるにはどのような形が望ましいでしょうか。私達自身にとって、さらには人類にとって…。たとえば神経系への他家移植も射程に入ってくるなか、脳のキメラ化はどこまで受容できるか、法制度で一律に決められる領域ではないでしょう。各人が自らの考え方・価値観を深めていくことが求められていると思われます(図26)。(スライドの一部には公開資料を加工・修正して使用しました)

図24



最後に、日本で承認された製品について紹介します。製品としては2件のみで、重症熱傷を対象とした自家培養表皮と、軟骨損傷を対象とした自家培養軟骨です(図25)。

図25

日本国内で薬事承認された再生医療等製品

製品名	承認年月日	一般名	製造販売業者
ジェイス 自家培養表皮	2007年10月29日(2004年10月6日 承認) 2004年10月8日 治験終了届提出(2002年10月11日 治験届提出)	自家培養表皮	株式会社 ジャーレン・イン・エッジ・エンジニアリング
ジャック 自家培養軟骨	2012年7月17日(2008年6月24日 承認申請) 2007年03月9日 治験終了届提出(2004年4月12日 治験届提出)	自家培養軟骨	株式会社 ジャーレン・イン・エッジ・エンジニアリング

いずれもJ-TEC(株)の製品

図26

まとめ

- 再生医療製品は「生きている細胞」を使う。
→がん化や細胞機能の変化、不均一性など特有の問題をもつ。
- 再生医療は社会的に発展が期待されている「成長株」となっている。
- 開発を促進する一方、安全性も確保すべく、法的枠組みが変更された。
- 新たな規制には問題点もある。
有効性の推定は、どの程度確実にできるか。
自由診療を規制する実効性があるか。
失敗・不成功の症例データがきちんと蓄積・評価されるか。

実際には、市場は小さく「ウルトラオーファン」的であり、高額医療となる(保険にとっても、個人にとっても)。

根本的問題:再生医療は人類にとって本当によい医療か、考え続ける必要。

最近の話題

薬物反応の民族差を今の人類学から考える



医薬開発コンサルタント
白川 光政 (Shirakawa Mitsumasa)

1. 薬物反応の民族差に関するガイドライン

薬物反応の民族差については、日米EU医薬品規制調和国際会議の指針 (ICH-E5) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」が1998年に示されている。http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf

この指針では、民族的要因 (Ethnic factors) を次のように定義した。

民族的要因は、共通の特性や習慣に基づきグループ分けされる人種または大きな住民集団に関係する要因である。民族性は、遺伝性のみならず文化的な意味合いも有するので、この定義は人種 (Racial) のそれよりも広い意味となっている。

そして、民族的要因を、内因性 (Intrinsic) と外因性 (Extrinsic) に分類した。

- 1) 内因性民族的要因 (遺伝的Genetic要因と生理的Physiological/病理的Pathological要因)
- 2) 外因性民族要因 (環境Environmental要因)

一般的には、まず白人 (欧米人) と日本人の薬物動態試験成績から、内因性民族的要因を検討する。

次に、白人 (欧米人) と日本人の患者に使用した用量反応試験成績から、内因性+外因性民族的要因を検討する。

これらによって、白人 (欧米人) に使用した臨床試験成績を日本人の評価に用いることを可能にした。

2. 人類学テキストでの人種、民族に関する記載

しかしながら、今の人類学に関するテキストでは、人種、民族という概念、また、白人、黒人、黄色人という用語は使わない方向である。

(白人) (黒人) (黄色人) といった言葉は、肌の色や顔の輪郭をもとに、18世紀末にブルーメンバッハが用いたことに始まるが、背景には、欧米人優位、黒人、黄色人蔑視という偏見が存在していた。

- ・白色人種 (コーカソイド) : 白=善、ノアの箱舟で聖なる地コーカサスにたどり着いた選ばれた人
- ・黒色人種 (ニグロイド) : 黒=悪、劣悪な人
- ・黄色人種 (モンゴロイド) : 黄=反逆者・臆病、蒙古民族のようなどう猛な人

あえて分類しようとするのであれば、今の人類学のテキストでは以下のような表現が用いられている。

- ・白色人種 (コーカソイド) ⇒ ヨーロッパ系の人、European ancestry
- ・黒色人種 (ニグロイド) ⇒ アフリカ系の人、African ancestry
- ・黄色人種 (モンゴロイド) ⇒ アジア系の人、Asian ancestry

現在の学習指導要領には (人種) という語句はなく、ある教科書には次のように書かれている。「人種の分類には恣意的なものが多く、遺伝学者は人類類型の存在に懐疑的である。」「人類の身体的特徴は、傾斜的で連続的な差異を示している。また、人種間に文化的差異があるという考えには科学的根拠はない。」

以前の教科書では、猿→猿人→原人→旧人→新人 (ホモサピエンス) といったような人類進化の図式を教えられたが、今は大きく書き変えられている。

ゲノム研究の進歩によって、オーストラピテクス、北京原人などの化石のDNAを調べることができるようになり、それらが現代人に伝わっていないことが分かったからである。

アフリカを起源としたホモサピエンスが世界中に拡散し、地域の気候その他に適応して、様々な特性 (優劣ではない) を有する多様な人が生息し、どこからどこまでが (白人) (黒人) (黄色人) という区分けは存在しない。

- ・少ない日照の地域には、紫外線を利用してビタミンDを合成できる白い皮膚の人が生き残った。
- ・強い日照の地域には、メラニン色素を含み紫外線を遮られる皮膚の人が生き残った。

・ベーリング海峡を越え、寒冷の地域に住むには、眼が小さく、鼻は低い人が生き残った。

また日本人は主に東南アジアから海を渡ってきた縄文人と、その後北方で寒冷地適応してアジア大陸を渡ってきた弥生人とが混血して構成されている。

そして、沖縄およびアイヌの人は縄文人の特性を強く残している。

3. 最近の人類学の成果から薬物反応の(民族)差を考える

上記のような最近の人類学の考え方から、薬物反応の(民族)差を考えてみる。

指針「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」を検討する際にも確認されていたことではあるが、「(民族)間に薬物反応の差はある。」、「しかしながら個人差の方がはるかに大きい。」

私自身も欧米で用いられた薬物用量をそのまま日本で用いて、日本では期待どおりの臨床試験結果が出ないことは経験してきた。

薬物反応の個人差は、主に薬物代謝酵素の遺伝子多型によるものが多いことが分かってきた。またこの遺伝子多型の分布が(民族)ごとに異なるため、薬物反応の(民族)差が存在する。

上述の指針では、(白人)に使用した臨床試験成績を(日本人)の評価に用いるために、それぞれでの地域での限られたサンプル集団での平均的薬物動態や効果、副作用の集計を比べて(民族)差の有無を検討しているが、(白人)(日本人)という母集団は存在しない。

薬物反応の(民族)差は基本的には存在しないという概念の下で、(白人)(黒人)(黄色人)のデータを相互利用する適切な方法を考えるべきではなかろうか。

- ・薬物動態に関しては、(白人)(日本人)の平均を比べると共に、個々人の実測値の動きおよびばらつきを精査し、外れ値例の遺伝的情報を可能な限り調べたい。
- ・臨床試験においては、(白人)(日本人)の効果、副作用の集計の比較と共に、無効例、副作用例の遺伝的情報を可能な限り調べたい。
- ・外れ値例や、無効例、副作用例の中に、遺伝子を含めた個人差および適切な用法・用量設定の鍵があるのではないだろうか。

最終的には、それぞれの個人差を考慮した、オーダーメイド医療の方向を志向すべきと思う。

私は、人類進化についての学際的な文部科学省研究「ネアンデルタールとサピエンスの交代劇」2010-2014で学ぶ機会を得、現在その成果がまとまりつつある(このグループは先に「先史モンゴロイド集団の拡散と適応戦略研究」を行っている)。

基礎代謝、脳容量などでは勝るネアンデルタール人がなぜ滅び、ホモサピエンスが生き残ってきたかについて、以下の様な理由が研究されている。

- ・厳しい気候変化があった氷河期に、地球上のあらゆる地域に進出して環境に適応したが、ネアンデルタール人は環境変化に適応できず絶滅した。
- ・道具の改良、新たな食料源、自然の利用など、新規なことに常に挑戦し続けた。
- ・個々人が学習した成果を周囲にコミュニケーションし、集団で発展させた。

人類は誰もが「世界にひとつだけの花」であり、同じ存在はない。違いを大切にこそ、これからも地球上で生き抜いていける。

参考資料

駒井卓「遺伝学に基づく生物の進化」培風館1963

駒井卓「人類の遺伝学」培風館1966

赤澤威編「先史モンゴロイドを探る」日本学術振興会1994

放送大学教材「グローバリゼーションの人類学」NHK出版2011

日本学術会議「中等教育で学ぶ(人種)、(民族)とヒトの多様性」学術の動向19(7)2014

文部科学省科学研究費補助金2010-2014「ネアンデルタールとサピエンスの交代劇」<http://www.koutaigeki.org/project/index.html>

文部科学省科学技術試験研究委託事業「オーダーメイド医療の実現プログラム」<http://biobankjp.org/>

外国政府等の医薬品・医療機器等の 安全性に関する規制措置情報より – (抜粋)

2015年1月1日～1月31日分のJAPIC WEEKLY NEWS (No.485-488)の記事から抜粋

■Health Canada

- metoclopramide：小児における異常不随意運動（錐体外路症状）について
<<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43167a-eng.php>>
- domperidone maleate—重篤な異常心拍および突然死（心停止）との関連性について
<<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43423a-eng.php>>
- アルツハイマー病治療薬Aricept (donepezil)—筋破壊および神経学的障害の重篤なリスクに関する新たな警告
<<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php>>

■EU・EMA

- PRACはambroxolおよびbromhexine含有医薬品による重度アレルギー反応のリスクは小さいと考える
<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180278.pdf>
- Article 30 referrals：EMLA creamと関連物質（lidocaine/prilocaine）（更新情報）
<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emla_cream_30/WC500173681.pdf>

■英MHRA

- Company-led drug alert：Takeda UK LtdのRienso 30mg/mL注射剤に対する警告
<<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/Company-ledrecalls/CON500359>>
- valproate関連医薬品：異常な妊娠転帰のリスク
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-related-to-valproate-risk-of-abnormal-pregnancy-outcomes>>
- ustekinumab (Stelara)：剥脱性皮膚炎のリスク
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ustekinumab-stelara-risk-of-exfoliative-dermatitis>>
- mycophenolate mofetil (CellCept) およびmycophenolic acid：低γグロブリン血症と気管支拡張症のリスク
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-mycophenolic-acid-risk-of-hypogammaglobulinaemia-and-risk-of-bronchiectasis>>
- 経口diclofenacは今後処方箋無しで入手できない
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/oral-diclofenac-no-longer-available-without-prescription>>

■独BfArM

- valproateとその関連物質：新生児における奇形のリスク
<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/RV/RV-valproat-stp.html>
- testosterone含有医薬品：心臓リスクの可能性についてのレビュー
<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/RV/RV-testosteron-stp.html>

JAPIC事業部門 医薬文献情報（海外）担当

記事詳細およびその他の記事については、JAPIC Daily Mail（有料）もしくはJAPIC WEEKLY NEWS（無料）のサービスをご利用ください（JAPICホームページのサービス紹介：<<http://www.japic.or.jp/service/>> 参照）。JAPIC WEEKLY NEWSサービス提供を御希望の医療機関・大学の方は、事務局業務・渉外担当（TEL 0120-181-276）までご連絡ください。

【新着資料案内 平成27年1月5日～平成27年1月31日受け入れ】

図書館で受け入れた書籍をご紹介します。この情報は附属図書館の蔵書検索 (<http://www.libblabo.jp/japic/home32.stm>) の図書新着案内でもご覧頂けます。これらの書籍をご購入される場合は、直接出版社へお問い合わせください。閲覧をご希望の場合は、JAPIC附属図書館 (TEL 03-5466-1827) までお越し下さい。

〈配列は洋書、和書別に書名のアルファベット順、五十音順〉

書名	著編者	出版者	出版年月
2015 USP 38 The United States Pharmacopeia / NF 33 The National Formulary Reissue	USP Convention, Inc.	USP Convention, Inc.	2014年
AHFS Drug Information 2015	American Society of Health-System Pharmacists ed.	American Society of Health-System Pharmacists	2015年
European Pharmacopoeia 8th edition Supplement 8.5	Council of Europe	Council of Europe	2015年1月
MIMS Annual 2014 (Australian edition)	Gillian Swannick	UBM Medica Australia Pty Limited	2014年
MIMS New Ethicals JAN-JUN 2015 Issue22	Valerie Hoa, et al.	UBM Medica (NZ) Ltd.	2015年
MIMS 中国薬品手冊 第39版 第2冊 2014		CMPMedica Pacific Limited	2014年
EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2014年版	日本肺癌学会 編	金原出版	2014年11月
いちばん適切な薬剤が選べる同効薬比較ガイド 1	黒山政一 編集代表	じほう	2014年12月
今日の治療指針 2015年版 (Volume 56)	山口 徹、北原光夫 監修	医学書院	2015年1月
治療薬インデックス 2015	笹嶋 勝 監修	日経BP社	2014年12月
治療薬マニュアル 2015	高久史磨、矢崎義雄 監修	医学書院	2015年1月
添付文書がちゃんと読める統計学	山村重雄、竹平理恵子 著	じほう	2014年12月

情報提供一覧

【平成27年2月1日～2月28日提供】

出版物がお手許に届いていない場合、宛先変更の場合は当センター事務局 業務・渉外担当 (TEL 03-5466-1812) までお知らせ下さい。

情報提供一覧	発行日等	JAPIC作成の医薬品情報データベース	更新日
〈出版物・CD-ROM等〉		〈iyakuSearch〉 Free	http://database.japic.or.jp/
1. [JAPIC Pharma Report-海外医薬情報]	2月6日	1. 医薬文献情報	月 1 回
2. [添付文書入手一覧] 2015年1月分 (HP定期更新情報掲載)	2月2日	2. 学会演題情報	月 1 回
3. [JAPIC NEWS] No.371 3月号	2月27日	3. 医療用医薬品添付文書情報	毎 週
〈医薬品安全性情報・感染症情報・速報サービス等〉 (FAX、郵送、電子メール等で提供)		4. 一般用医薬品添付文書情報	月 1 回
1. [JAPIC Pharma Report海外医薬情報速報] No.968-971 (旧: 医薬関連情報速報FAXサービス)	毎 週	5. 臨床試験情報	随 時
2. [医薬文献・学会情報速報サービス (JAPIC-Qサービス)]	毎 週	6. 日本の新薬	随 時
3. [JAPIC-Q Plusサービス]	毎月第一水曜日	7. 学会開催情報	月 2 回
4. [外国政府等の医薬品・医療機器の安全性に関する措置情報サービス (JAPIC Daily Mail)] No.3336-3354	毎 日	8. 医薬品類似名称検索	随 時
5. [JAPIC Weekly News] No.488-491	毎週木曜日	9. 効能効果の対応標準病名	月 1 回
6. [Regulations View Web版] No.304-305	2月13日・27日	〈iyakuSearchPlus〉	http://database.japic.or.jp/nw/index
7. [感染症情報 (JAPIC Daily Mail Plus)] No.578-581	毎週月曜日	1. 医薬文献情報プラス	月 1 回
8. [PubMed代行検索サービス]	毎月第一・三水曜日	2. 学会演題情報プラス	月 1 回
9. [JAPIC医療用医薬品集2015] 更新情報2015年2月版	2月27日	3. JAPIC Daily Mail DB	毎 日
		4. Regulations View DB (要:ID/PW)	月 2 回
		外部機関から提供しているJAPICデータベース	
		〈JIP e-infoStreamから提供〉	https://e-infostream.com/
		〈株式会社ジー・サーチJDreamⅢから提供〉	http://jdream3.com/
		〈株式会社日本経済新聞デジタルメディア日本テレコンから提供〉	http://t21.nikkei.co.jp/

医療用医薬品集

普及新版2015

2015年
3月発行



本書は「JAPIC医療用医薬品集(B5判 約3,600頁)」をもとに臨床の場で利用される際に必要な項目を選択し、取り扱いやすく、持ち運びに便利なちょっと大きめのポケットサイズ(A5判)に再構成したものです。成分ごとに添付文書記載の効能・効果、用法・用量、禁忌、警告、使用上の注意等、及び半減期情報等を記載。

約2,100成分、約21,000製品の医療用医薬品情報を2015年1月時点の最新情報で収録。

■掲載内容

- ◎一般名、製品名
- ◎承認日(一部製品)
- ◎組成(規格)
- ◎効能・効果、用法・用量
- ◎警告
- ◎禁忌、原則禁忌
- ◎慎重投与
- ◎重要な基本的注意
- ◎相互作用(併用禁忌・併用注意)
- ◎副作用
- ◎高齢者への投与
- ◎妊婦・産婦・授乳婦等への投与
- ◎小児への投与
- ◎臨床検査結果に及ぼす影響
- ◎半減期

価格：**4,800**円(+税)

A5判／約1,800頁

一般財団法人 日本医薬情報センター **JAPIC** 編集・発行 TEL 0120-181-276
丸善出版株式会社 発売 TEL 03-3512-3256

上記書籍の他、電子カルテやオーダリングシステムに搭載可能なJAPIC添付文書関連データベース(添付文書データ及び病名データ)の販売も行っております。データの購入希望もしくはお問い合わせはJAPIC (TEL 0120-181-276) まで。

Garden

ガーデン

このコーナーは薬用植物や身近な植物についてのヒトクチメモです。リフレッシュにどうぞ!!

じゅりあん

プリムラ ジュリアン。サクラソウ科サクラソウ属。Primula polyantha (西洋サクラソウ)を主体とした交配種で、多くの品種がある。日本サクラソウP.sieboldiiとは趣が大きく異なる。耐寒性の強い品種で、真冬の花といえる。これがサクラソウかとおもえるこの写真は「バラ咲きジュリアン(キャンティンブライド)*として150円で売られていた。小さな覆輪がはいっている。黄色、オレンジ、白と色が豊富。一重の花を八重にして成功するものと、重たくなるだけのものがあるが、これはうまく成長しそうで、これ以上に花を重厚にすると葉が負けてしまう。(ks)



JAPICホームページより
<http://www.japic.or.jp/>

HOME

サービスの紹介

ガーデン

Topページ右下部の「アイコン」からも閲覧できます。