再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会

平成22年6月28日

＜本日の内容＞

- 薬事法規制概論
- ケーススタディ
- 対面助言の実際
- 意見交換会

本講習会では、皆様にご理解いただくことを目的として、平易な表現を用いて説明しております。正確には、関連法令・通知等をご参照いただきますようお願いいたします。

本講習会の対象は･･･

細胞･組織を加工した医薬品又は医療機器

例えば、培養皮膚、培養軟骨、培養角膜、活性化リンパ球など（再生促進用合成マトリックス、細胞成長因子などは対象外）

（参照） 平成11年11月30日付け医薬発第906号

細胞・組織の加工とは・・・

・細胞・組織の人為的な増殖
・細胞の株化
・細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理
・生物学的特性改変
・非細胞・組織成分との組み合わせ
・遺伝子工学的改変　　等

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

（参照）平成20年2月8日付け薬食発第0208003号、平成20年9月12日付け薬食発第0912006号（以下、「ヒト自己指針」、「ヒト同種指針」と表記させていただきます。）

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

薬事に関する法規制体系

法律: 薬事法　昭和35年8月10日法律第145号

政令: 薬事法施行令　昭和36年1月26日政令第11号
薬事法関係手数料令　平成17年3月30日政令第91号

省令: 薬事法施行規則　昭和36年2月1日厚生省令第1号
薬局等構造設備規則　昭和36年2月1日厚生省令第2号など

告示: 日本薬局方　Japanese Pharmacopoeia
生物学的製剤基準
生物由来原料基準　　など

多くの**通知**（局長、課長 etc.）、**事務連**、**Q&A**

医薬品・医療機器の規制は何故必要か

●有効性が確認されていない製品の宣伝・販売により患者が適切な治療を受けられない可能性

●安全性が確認されていない製品の使用による健康被害の可能性

●品質が確保されない不良品・偽造品等の流通により安全性・有効性が担保されない可能性　　など

●品質、有効性、安全性が担保されるための公的な確認が必要

→薬事法による規制（主に製造販売等を行う業者に対するもので、医療従事者や消費者に対する規制ではない）

薬事制度の変遷

●世界的に、医薬品の開発・使用に関する膨大な経験から学び、制度が整備されてきたが、今後も改善されて行くべき。

●日本の例

- サリドマイド事件（S34）→　承認審査制度の整備
- スモン事件（S45）→　市販後安全対策、副作用被害救済
- ソリブジン事件、血液製剤によるHIV感染

  →　治験のあり方の見直し（H9）

  →　審査体制の強化（H9）
- BSE等、生物由来原材料からの感染リスク

  →　生物由来製品の規制強化（H15）

薬事法の目的とPMDAの業務

薬事法第1条

この法律は，医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質，有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに，指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか，医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより，保健衛生の向上を図ることを目的とする。

PMDAは薬事法に基づき、国（厚生労働省）から審査関連業務及び安全対策業務を委託されています。

（第14条の2、第68条の11、第69条の2、第77条の4の5、第80条の3　etc.）

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

医薬品とは

＜薬事法第2条第1項＞

この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

1　日本薬局方に収められている物

2　人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品（以下「機械器具等」という。）でないもの（医薬部外品を除く。）

3　人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）

医療機器とは

「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼす事が目的とされている機械器具等」（薬事法第2条第4項）であって、薬事法施行令に定めるもの。

薬事法施行令　別表第1より抜粋

機械器具

1　手術台及び治療台

2　医療用照明器

.

7　内蔵機能代用器

…

医療用品

1　エックス線フィルム

…

歯科材料

1　歯科用金属

2　歯冠材料

…

衛生用品

1　月経処理用タンポン

2　コンドーム

…

医療機器のクラス分類

（薬事法第2条第5～7項、平成16年厚生労働省告示第298号）

リスク分類	医療機器分類	例	製造販売業許可	製造販売関連規制
クラスI 不具合が生じた場合でも**人体へのリスクが極めて低い**と考えられるもの	**一般医療機器**	体外診断用機器、鋼製小物、X線フィルム、歯科技師用用品	第三種医療機器製造販売業	・製造販売承認不要 →届出 ・販売業の届出不要
クラスII 不具合が生じた場合でも、**人体へのリスクが比較的低い**と考えられるもの	**管理医療機器**	MRI、電子式血圧計、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金	第二種医療機器製造販売業	・認定機関による認証（第三者認証） ・認証基準がないものは製造販売承認必要 ・販売業の届出必要 （特定保守管理医療機器の場合は販売業許可が必要）
クラスIII 不具合が生じた場合、**人体へのリスクが比較的高い**と考えられるもの	**高度管理医療機器**	透析器、人工骨、人工呼吸器、バルーンカテーテル	第一種医療機器製造販売業	・製造販売承認必要 ・販売業許可必要
クラスIV 患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、**生命の危機に直結する恐れ**があるもの		ペースメーカー、人工心臓弁、ステント **細胞組織医療機器等**		

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

製造販売承認

●医薬品や医療機器(一般医療機器等を除く)の製造販売をしようとする者は、品目ごとに、製造販売の承認を受けなければなりません(薬事法第１４条)

製造販売承認の要点
薬事法第14条第2項より

- 申請者が製造販売業の許可を受けている（法第12条）。
- 申請品目を製造する製造所が製造業の許可又は外国製造業者の認定を受けている（法第13条）。
- 申請品目が、申請に係る効能、効果又は性能を有し、それらに比して著しく有害な作用が無いこと（安全性と有効性）。
- 製造所における製造管理又は品質管理の方法がGMP、QMS等への省令・基準へ適合している。

これを審査するのが
PMDA審査担当部の主な業務です！

＊業許可等については、http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info.htmlを参照

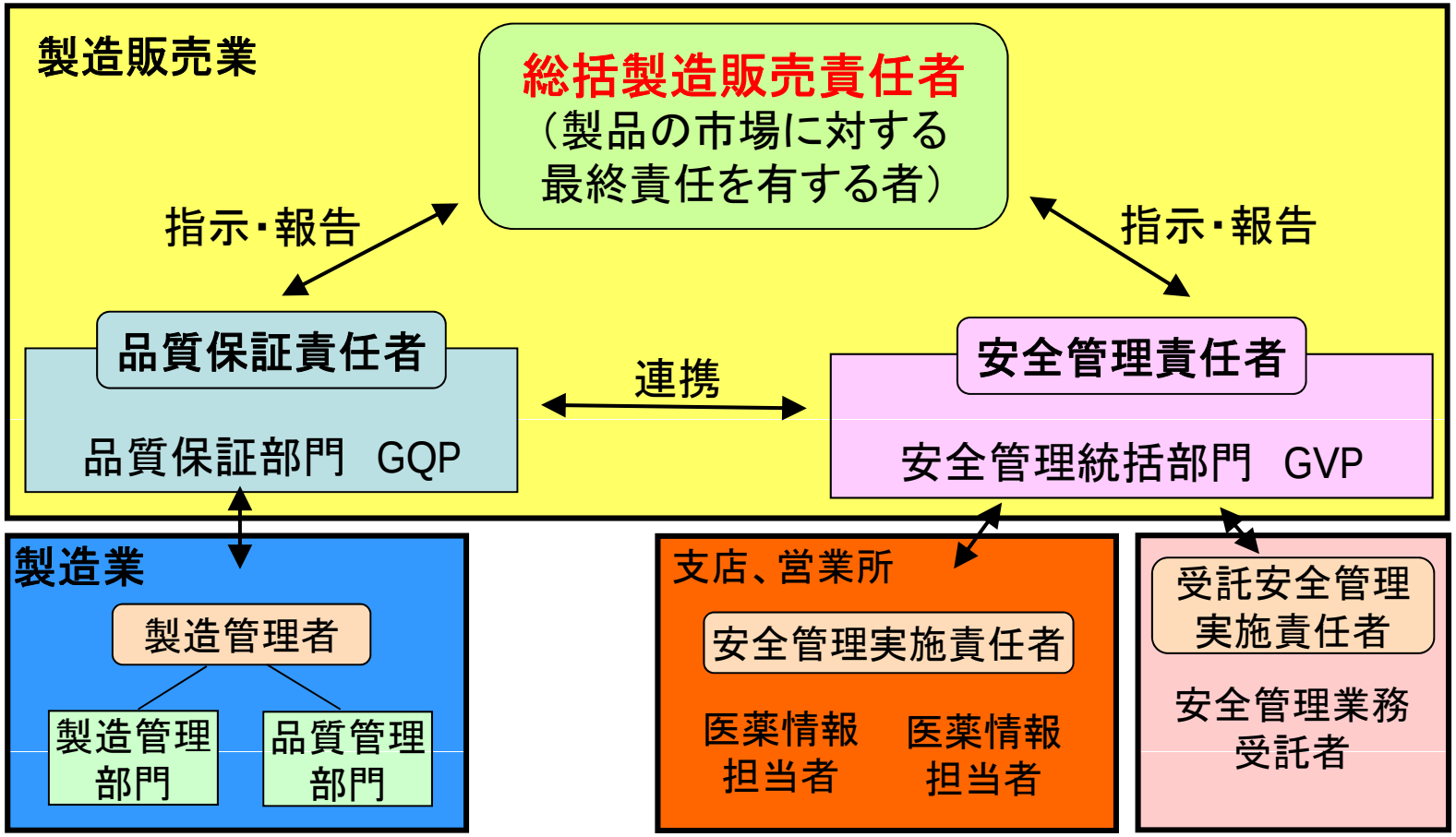
製造販売業許可の要件と責任体制

GQP (Good Quality Practice) **品質管理の基準**

・・・組織、標準書、手順書、取決め、業務、記録 etc.

GVP (Good Vigilance Practice) **製造販売後安全管理の基準**

・・・組織、業務、手順書、安全管理情報、市販後調査、記録 etc.



Ref: 医薬品製造販売指針 2006, じほう

製造販売業者等に求められる対応

●情報の提供等

医薬品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項、適正使用に必要な情報を収集し、検討するとともに、医薬関係者に対し情報提供に努めなければならない。（薬事法第77条の3第1項）

●危害の防止

保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知ったときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければならない。（薬事法第77条の4第1項）

●副作用等の報告

副作用等と疑われる疾病、障害又は死亡の発生、使用によるものと疑われる感染症の発生などの有効性及び安全性に関する事項で省令で定めるものを知ったときは厚生労働大臣に報告しなければならない。（薬事法第77条の4の2第1項）

●回収の報告

医薬品・医療機器の回収に着手したときは、命令による廃棄を除き、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない（薬事法第77条の4の３ ）。

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

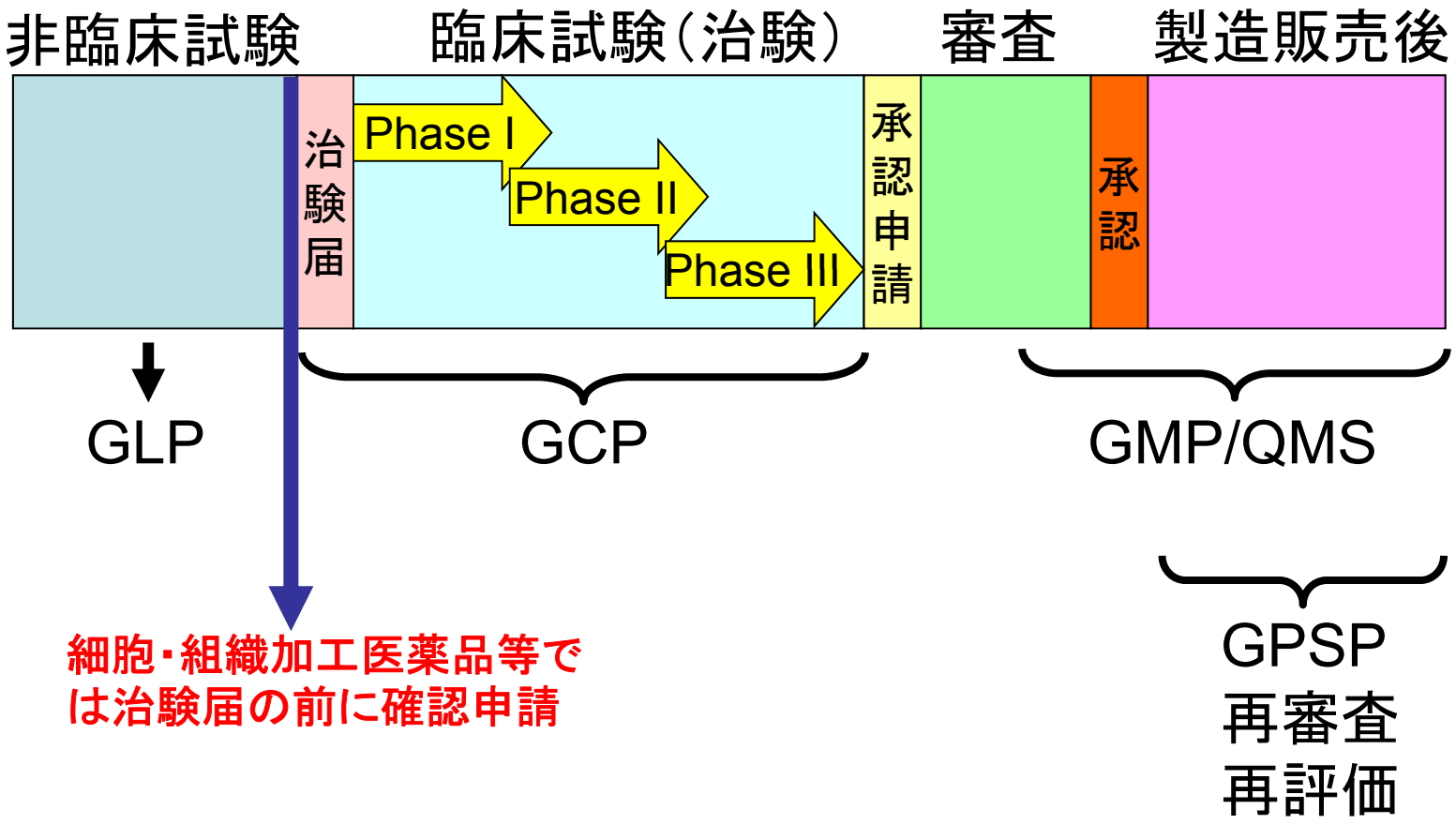
②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

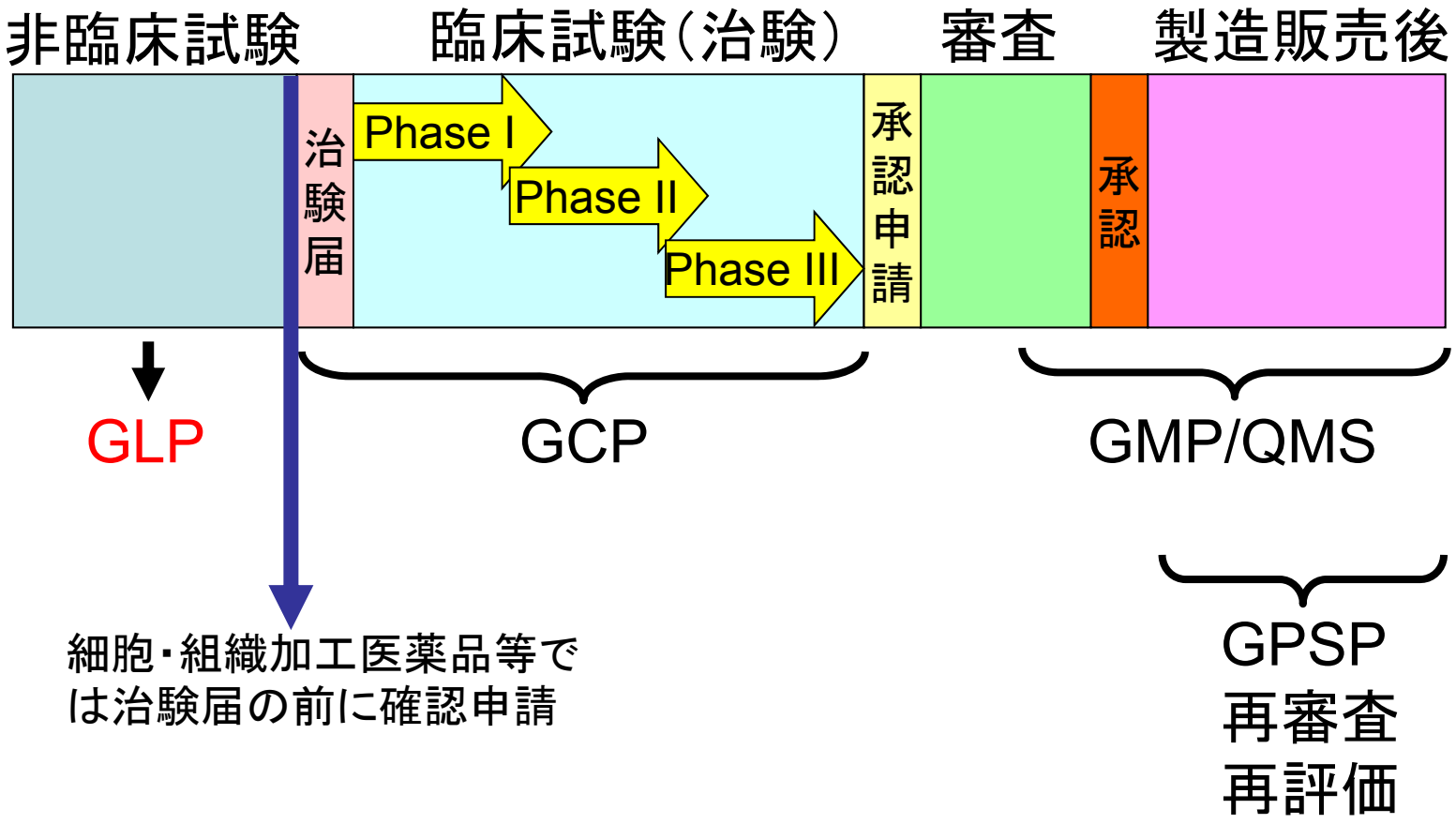
③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

開発と製造販売承認に関連する規制



製造販売承認申請のための資料作成関連基準①　GLP



GLP（Good Laboratory Practice ）
安全性に関する非臨床試験の実施の基準

目的：安全性に関する非臨床試験に関する遵守事項を定め、その適正な実施を確保し、もって医薬品/医療機器の安全性に関する資料の信頼性の確保を図ること

（平成9年3月27日付け薬発第424号、平成17年3月31日付け薬食発第0331038号）

GLP省令の構成：

- 趣旨
- 定義
- 試験の実施に係る基準
- 試験委託者の責務
- 職員
- 運営管理者
- 試験責任者
- 信頼性保証部門
- 試験施設
- 標準操作手順書
- 動物の飼育管理
- 被験物質及び対照物質の取扱い
- 試薬及び溶液
- 試験計画書
- 試験の実施
- 最終報告書
- 試験関係資料の保存
- 遵守事項

など

承認申請に添付する資料のことです

GLP適用試験範囲（医薬品）

●適用試験範囲：非臨床安全性試験（平成9年厚生省令第21号）

・急性毒性　　・催奇形性

・亜急性毒性　　・その他の毒性に関する試験

・慢性毒性

●具体的には・・・　（平成10年11月13日付け医薬審第1019号）

・安全性薬理試験

・トキシコキネティクス・薬物動態試験

・単回投与毒性試験、反復投与毒性試験

・局所刺激性試験

・遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験

など

GLP適用試験範囲（医療機器）

●適用試験範囲：生物学的安全性試験（平成17年厚生労働省令第37号）

生物学的安全性に関するものの収集及び作成のために、試験施設において試験系を用いて行われるもの。

●具体的には・・・

・細胞毒性、感作性、刺激性/皮内反応、

・急性全身毒性、亜急性毒性、慢性毒性、

・発熱性、埋植試験、血液適合性、

・発がん性、生殖/発生毒性、遺伝毒性、生分解性など

（参照：平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号、平成15年3月19日付け事務連絡 医療機器審査No.36）

細胞・組織加工製品と非臨床安全性試験

●確認申請時

- GLP適合が難しい場合でも、できる限りGLPに準拠し、同等の管理を行うことが望ましい。
- ヒト自己指針もしくはヒト同種指針の第４章「細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験」の各要件を満たしているか確認すること。

●承認申請時

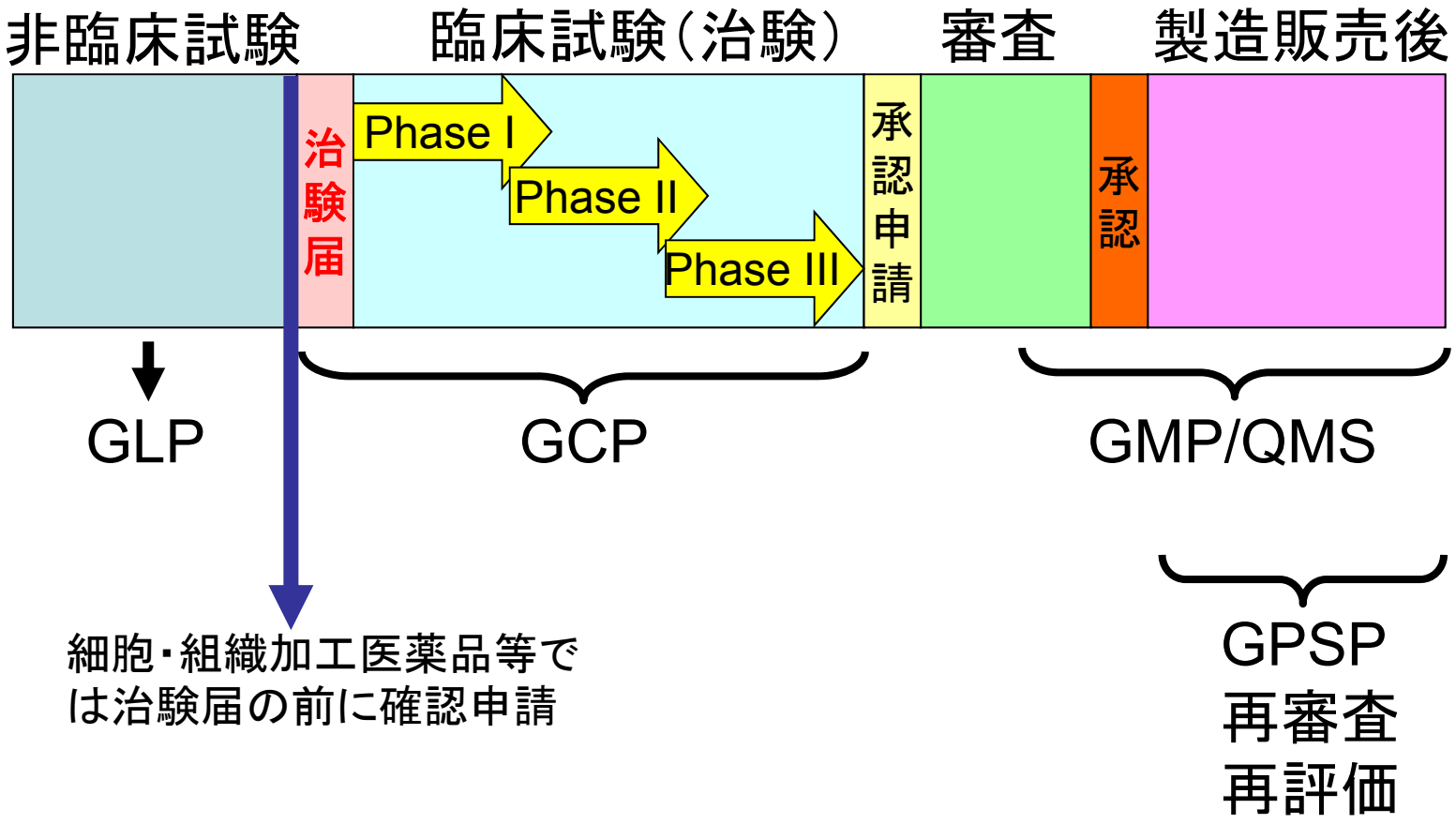
- 医薬品あるいは医療機器GLPを遵守していること

（平成17年3月31日付け薬食発第0331015号、平成17年2月16日付け薬食発第0216002号等）

やむを得ずGLPに適合しない方法、手順等で試験が行われた場合には、当該不適合部分及びそれが試験全体に及ぼす影響の評価を陳述書に記載すること

（平成17年8月5日付け薬食審査発第0805001号、平成17年7月15日薬食機発第0715001号）

開発過程における規制（治験届）



治験計画届出制度①

●治験

承認申請において提出すべき資料のうち、臨床試験の成績に関する資料の収集を目的とする試験。

●治験計画の届出　薬事法第80条の2第2項

あらかじめ、厚生労働大臣に治験の計画を届け出る。保健衛生上の見地から治験の実態を把握するため等。

● 30日調査　薬事法第80条の2第3項

30日の間に、「保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な調査」を実施。

ー治験の対象とされる薬物又は機械器具等につき、初めて届出をした者は、当該届出を受理した日から起算して30日を経過した後でなければ、治験を依頼し、又は自ら治験を実施してはならない。

治験計画届出制度②

●30日調査　薬事法第80条の2第3項

一具体的な調査対象：

被験者の人権保護、安全保持及び福祉向上に係る事項

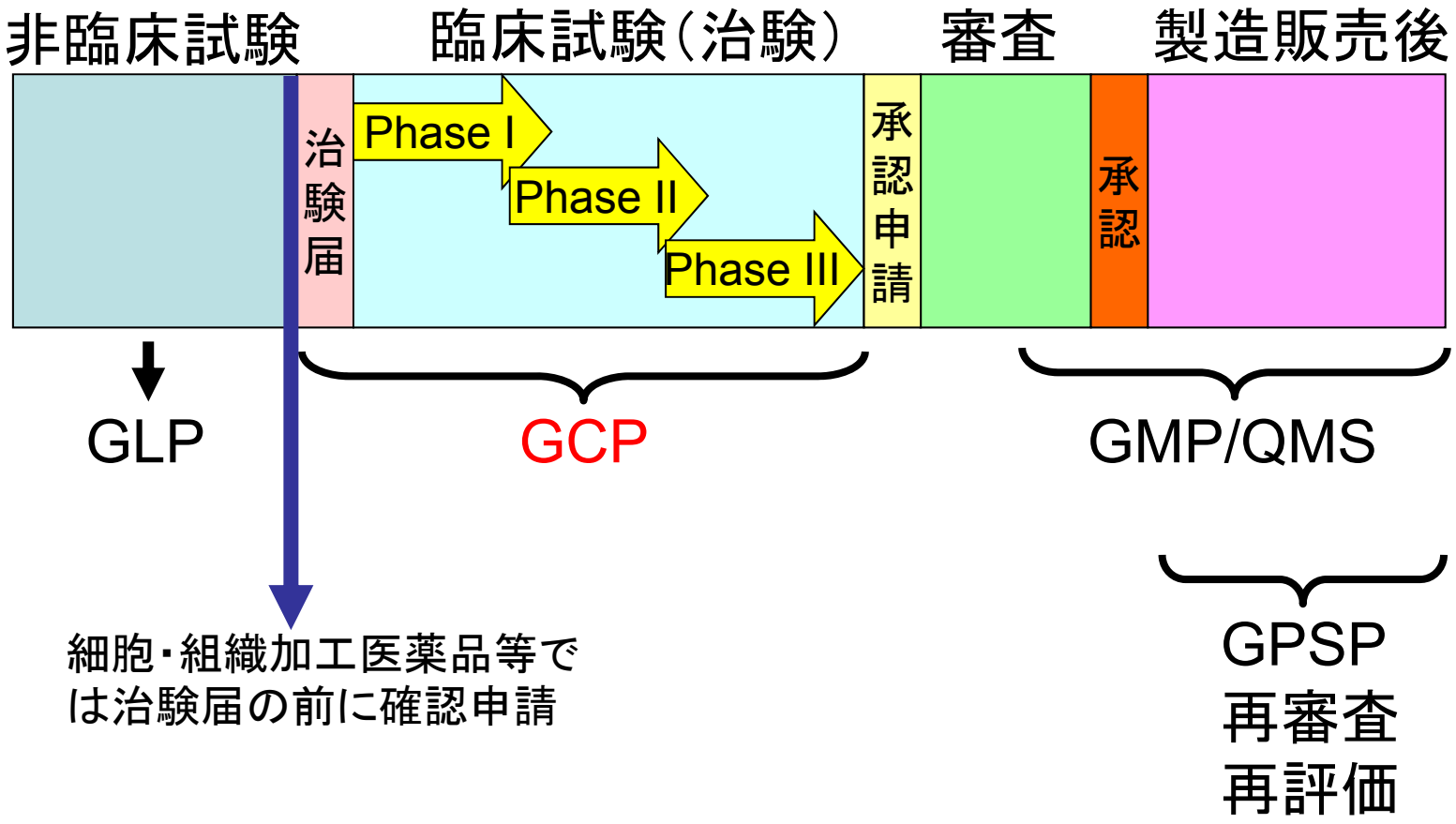
治験薬・治験機器の安全性及びGCPに定める遵守事項（治験計画、実施、モニタリング、監査、記録など）のうち、上記に係る事項

－問題があれば中止、変更など必要な指示が行われる。

治験プロトコルの妥当性については
30日調査の対象ではありません。

治験計画の妥当性（有効性に関する内容等）について
PMDAの意見を求める場合は治験相談をご利用下さい！

製造販売承認申請のための資料作成関連基準② GCP



GCP（Good Clinical Practice）
臨床試験の実施の基準

●<u>目的（GCP省令第1章第1条より抜粋）</u>

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

- 日米EU共通の基準（ICH）
- 米国及びEUでは臨床研究と治験両方が対象

GCPは1964年世界医師会総会における「ヘルシンキ宣言」に基づいています

治験に係る健康被害の補償

●治験の依頼をしようとする者は、
●自ら治験を実施しようとする者は、

あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害（受託者の業務により生じたものを含む。）の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

医薬品GCP省令（平成9年厚生省令第28号）、医療機器GCP省令（平成17年厚生労働省令第36号）より

医師主導治験においても必ず必要ですので、
十分ご留意ください！

治験薬GMP

●GCP省令に基づく基準

●目的:

–治験薬の品質を保証

→不良な治験薬から被験者を保護

–治験薬のロット内及びロット間の均質性を保証

→臨床試験の信頼性を確保

–治験薬が開発候補として絞り込まれた段階では、治験薬と市販後製品の一貫性を保証し、治験薬の製造方法及び試験方法が確立した段階では治験薬と市販後製品の同等性を保証

→市販後製品の有効性及び安全性並びに臨床試験適切性を確保

●内容:

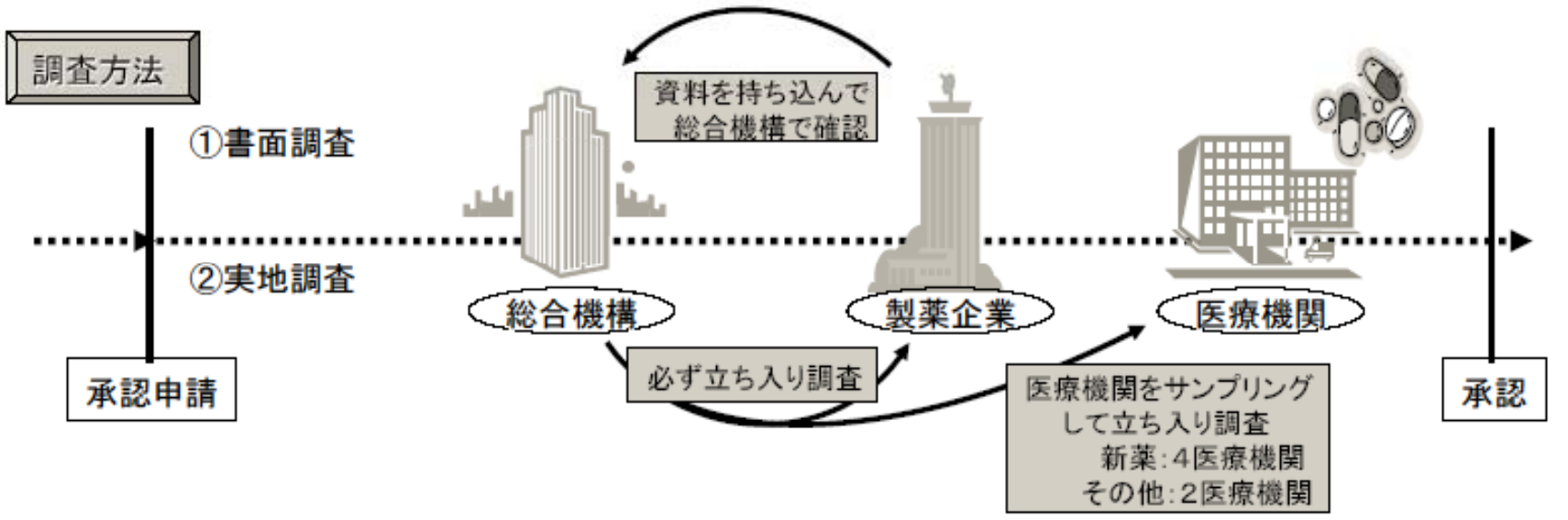
–製造部門と独立した品質管理部門、出荷管理、治験薬に関する文書作成、手順書(衛生管理・製造管理・品質管理など)の作成と保管、バリデーションとクオリフィケーションなど

→医薬品GMPの考え方に近いが、一律の規制を求める物ではなく、治験の各段階に応じた品質保証が可能となるよう、製品ライフサイクルを見据えた品質マネジメントの一環として柔軟に活用することが望ましい。

(平成20年7月9日付け薬食発第0709002号)

基準適合性調査（GCP調査）

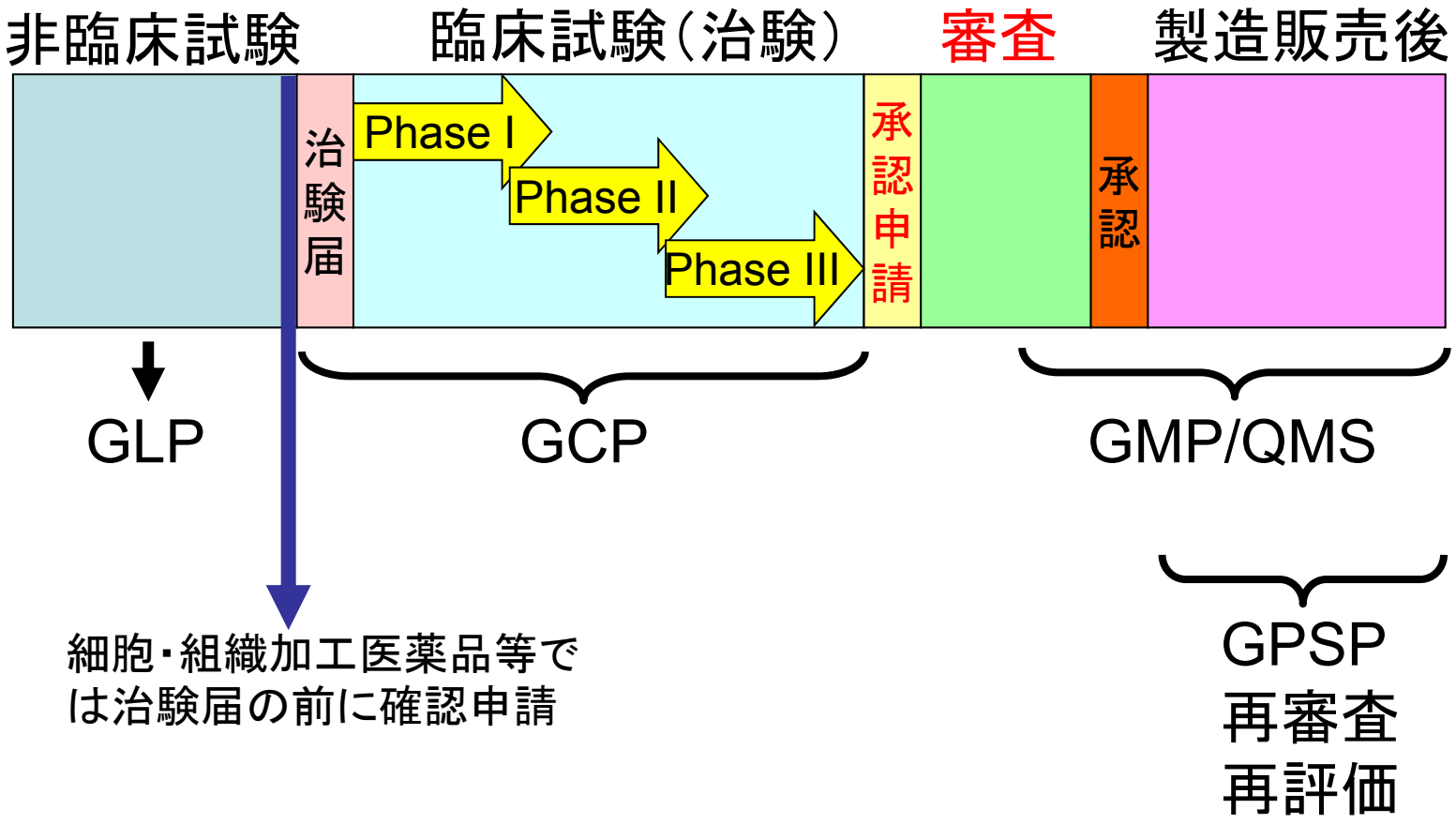
承認申請に添付される臨床試験データがGCP基準に適合して収集された物であるかの調査（基準適合性調査・GCP調査）



第3回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会資料より

医師主導治験では、根拠資料を多施設共同治験における治験調整医師が所属する施設など一ヶ所に搬入し、その場所で調査を行う方法も可能。

製造販売承認に係る規制
（承認申請と審査）



承認申請書に添付すべき資料

薬事法第14条第3項

第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、・・・・当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

添付される資料に基づき、承認に足る品質、有効性及び安全性を有しているかについて審査をおこなう

薬事法施行規則第38条

医薬品製造販売承認申請書

- 名称：一般的名称、販売名
- 成分及び分量又は本質
- 製造方法
- 用法及び用量
- 効能又は効果
- 貯蔵方法及び有効期間
- 規格及び試験方法
- 製造販売する品目の製造所
- 原薬の製造所
- 備考

医療機器製造販売承認申請書

- 類別
- 名称：一般的名称、販売名
- 使用目的、効能又は効果
- 形状、構造及び原理
- 原材料又は構成部品
- 品目仕様
- 操作方法又は使用方法
- 製造方法
- 貯蔵方法及び有効期間
- 製造販売する品目の製造所
- 原材料の製造所
- 備考

提出する資料について

●添付資料：

承認申請の時点における医学、薬学、工学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により、申請に係る医薬品/医療機器の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠を示すもの（試験報告書など）

●添付資料概要：

添付した資料の内容を適確かつ簡潔にまとめ、また、（構造・原理、性能・使用目的）、効能・効果、用法・用量（操作方法使用方法）、使用上の注意の案及びそれらの設定理由に関する情報を盛り込んだもの

●参考資料：

添付する資料内容を補足的に説明するためのその他資料（引用文献など）

参照：平成17年3月31日付け薬食発第0331015号
平成17年2月16日付け薬食発第0216002号

医薬品の承認申請書に添付すべき資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

ハ. 安定性に関する資料

ニ. 薬理作用に関する資料

ホ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

医療機器の承認申請資料
（添付資料）

薬事法施行規則第40条第1項第5号

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ロ. 仕様の設定に関する資料

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

ホ. 性能に関する資料

ヘ. リスク分析に関する資料

ト. 製造方法に関する資料

チ. 臨床試験の試験成績に関する資料

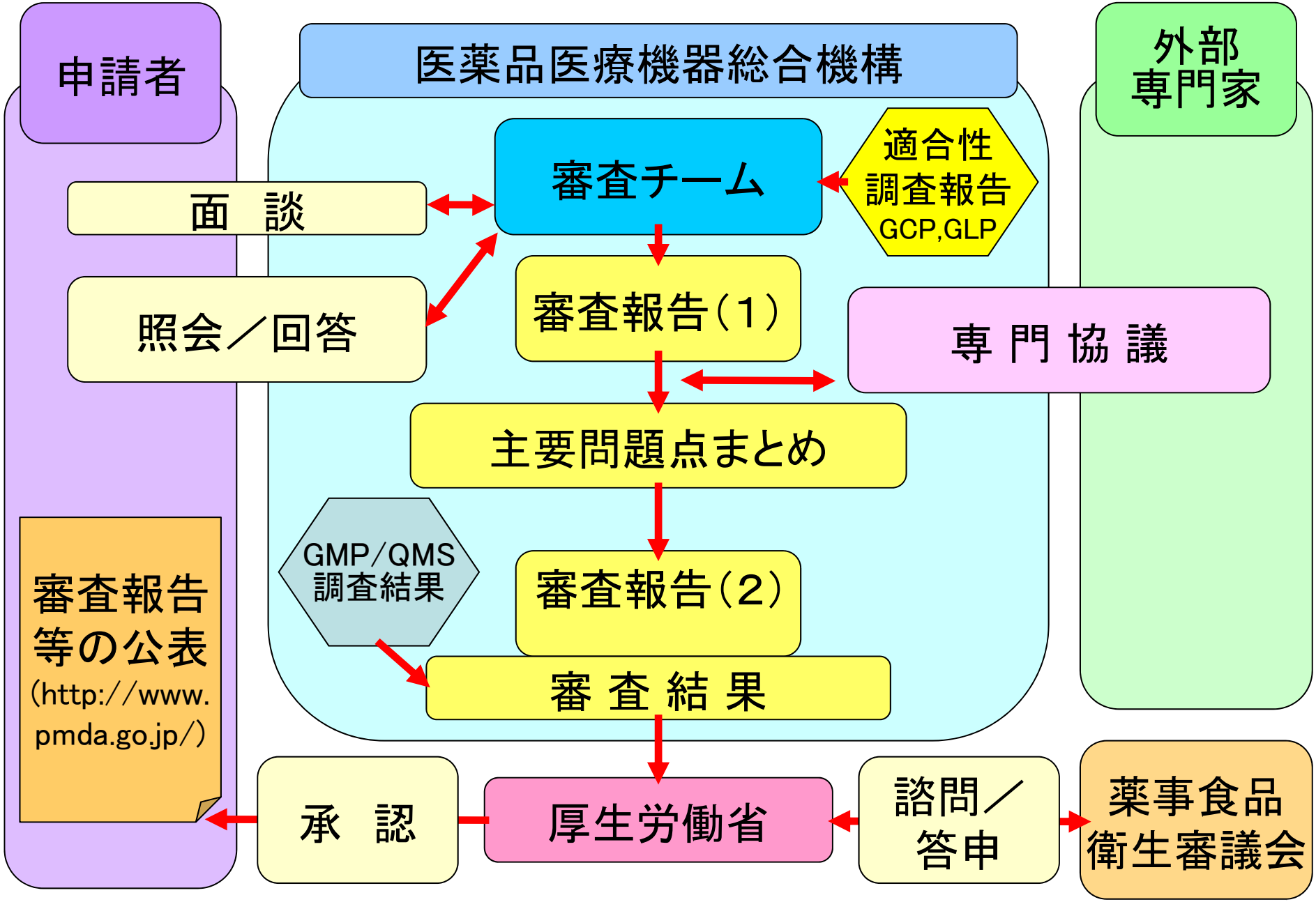
添付資料の省略について

資料作成のための試験が、技術的に実施不可能な場合及び種類、用法等（医薬品）または構造、原理、使用方法等（医療機器）からみて実施する意味がないと考えられる場合は当該資料の添付は必要ありません

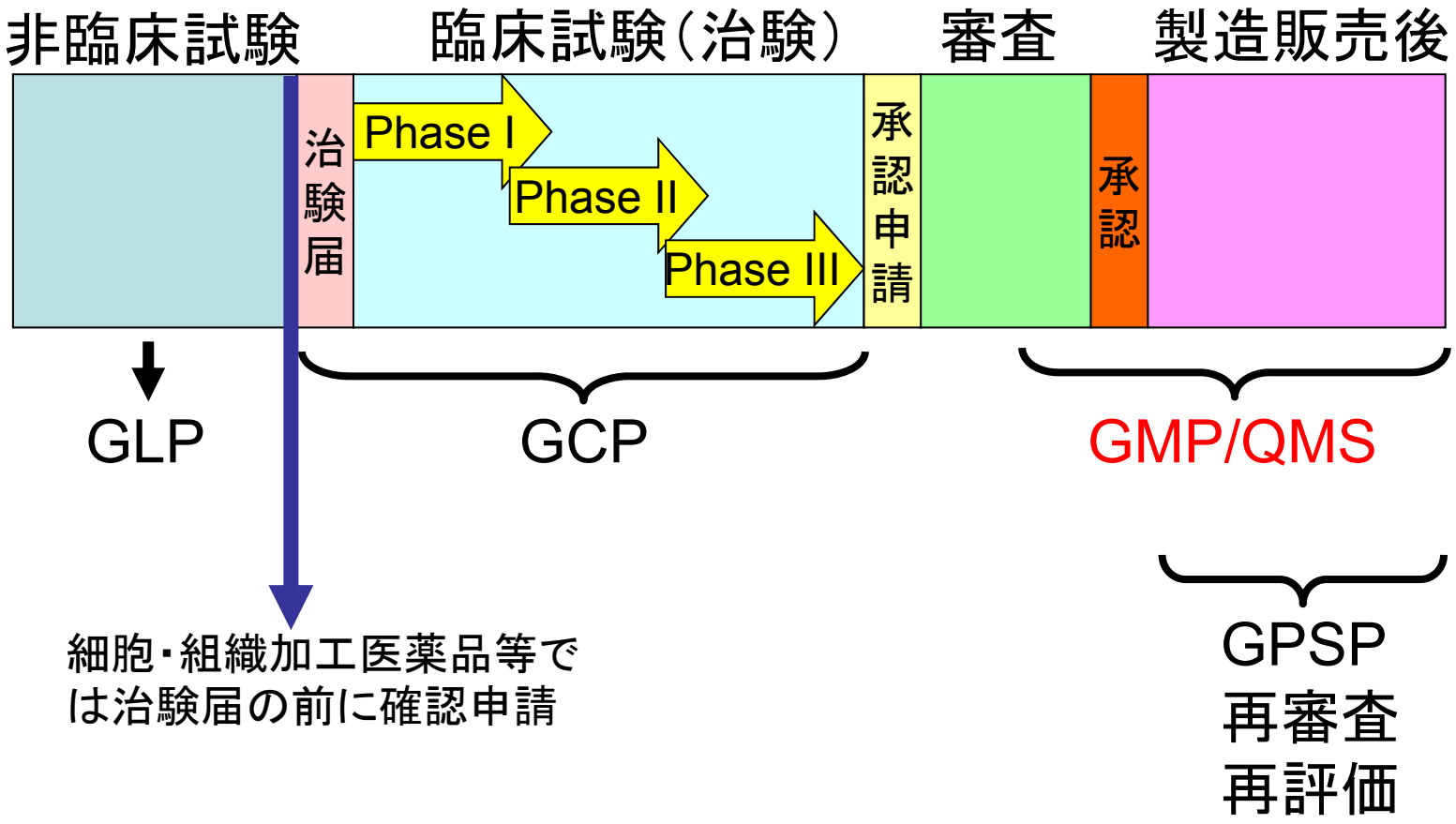
（参照：平成17年3月31日付け薬食発第0331015号、平成17年2月16日付け薬食発第0216002号）

添付する資料の範囲の妥当性について、PMDAの意見を求める場合は、対面助言をご利用下さい。

新医薬品・医療機器承認審査プロセス



製造販売承認に係る規制
（GMP/QMS）



GMPとQMS

医薬品・・・Good Manufacturing Practice
医療機器・・・Quality Management System
　製造管理及び品質管理の基準

品質の良い優れた製品を製造するために原料の受け入れから最終製品の出荷にいたる全工程について、必要な製造管理及び品質管理に関する要件をまとめたもの

（基本要件）
1．人為的な誤りを最小限にすること（混同、手違いの防止）
2．汚染及び品質低下を防止すること（製造所の立地条件として汚染された環境にないこと）
3．より高度な品質を保証するシステムの設計

適合は承認の条件です（薬事法第14条第2項第4号）

製造管理・品質管理はなぜ重要なのか

●承認審査では品質、安全性、有効性を確認すると共に、一定の有効性・安全性を担保する品質管理の方策を確認。

→　承認事項（製造方法、規格及び試験方法を含む）を決定

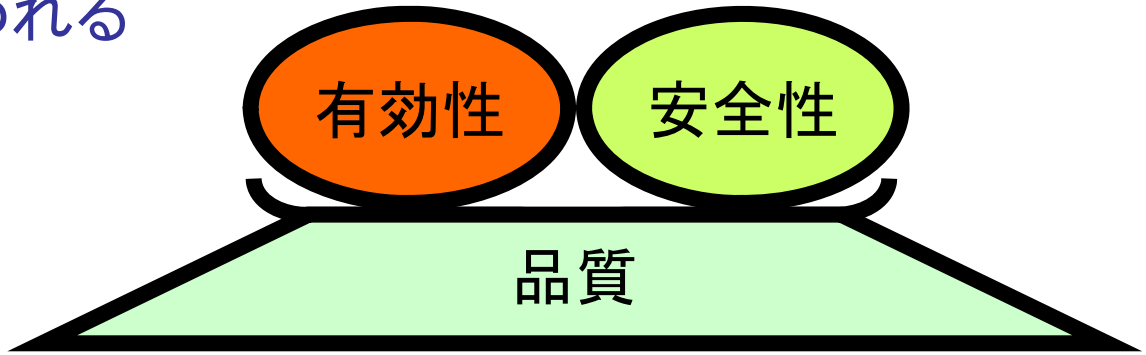
●承認後の製造においては、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する

→　GMP/QMS適合が承認に必要

●承認取得後もGMP/QMSへの適合性を確認する必要がある

→　5年ごとに定期調査が行われる

→　品質に係る承認事項の一部変更（一変）の際にも調査が行われる



細胞・組織加工製品とGMP/QMS

製造管理及び品質管理に問題があると・・・
→ 一定の品質が保証されない可能性
→ 不良な医薬品・医療機器による健康被害が発生する可能性。

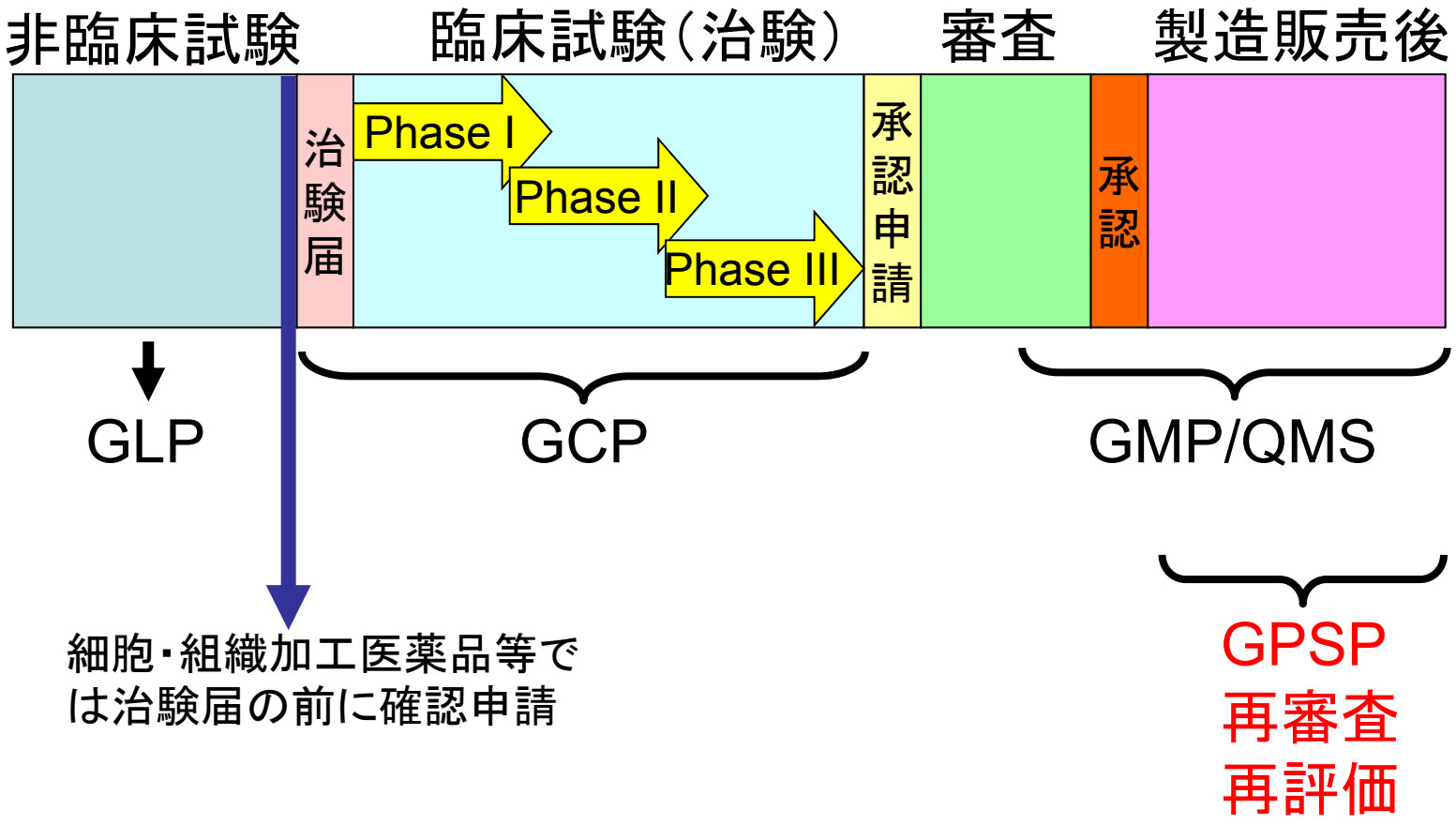
製造管理及び品質管理の基準
医薬品: GMP (Good Manufacturing Practice)平成16年厚生労働省令第179号
医療機器:QMS(Quality Management System)平成16年厚生労働省令第169号
・・・管理体制の整備、文書による規定作成、実施記録の作成　など

○ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等については、「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方」(平成20年3月27日付け薬食監麻発第0327025号)にも従うこと

治験時は、治験薬GMP(平成20年7月9日付け薬食発第0709002号)、及び「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方」(平成20年3月27日付け薬食監麻発第0327025号)に留意
・・・治験薬GMPでは開発段階に応じた柔軟な対応が求められる

細胞・組織加工製品については、製品の特性に応じた一貫性のある品質管理体制が求められる(参照:平成12年12月26日医薬発第1314号別添1、平成20年3月27日付け薬食監麻発第0327025号)

製造販売承認に係る規制
（GPSP、再審査、再評価）



再審査・再評価制度とGPSP

再審査・再評価制度（薬事法第14条の4、薬事法第14条の6）

＜再審査制度＞

治験段階では十分に得られない情報（小児、高齢者又は長期使用の成績を含む）について、承認後一定期間後に有効性等を再確認する制度

＊新薬・・・通常8年、希少疾病用10年

＊新構造医療機器・・・通常4年、希少疾病用7年

＜再評価制度＞

既承認の医薬品等について、医学薬学の進歩に応じ、有効性、安全性、品質を再度見直す制度

再審査/再評価の申請データはGLP、GCP、GPSP（Good Post-marketing Safety Practice:製造販売後の調査及び試験の実施の基準）、申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）に従って収集

・製造販売後調査及び試験業務の適正実施
・再審査及び再評価の申請資料の信頼性確保のために遵守する事項　を規定
（平成16年12月20日付け薬食発第1220008号、平成17年3月31日付け薬食発第0331040号）

関係する省令（医薬品）

(http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html)

- GLP (Good Laboratory Practice): 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（平成9年3月26日　厚生省令第21号）
- GCP (Good Clinical Practice) : 医薬品の臨床試験の実施の基準（平成9年3月27日　厚生労働省令第28号）
- GMP (Good Manufacturing Practice): 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（平成16年12月24日　厚生労働省令第179号）
- GQP (Good Quality Practice): 医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質管理の基準（平成16年9月22日　厚生労働省令第136号）
- GVP (Good Vigilance Practice): 医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準（平成16年9月22日　厚生労働省令第135号）
- GPSP (Good Post-marketing Study Practice): 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（平成16年12月20日　厚生労働省令第171号）

関係する省令（医療機器）

- GLP (Good Laboratory Practice): 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（平成17年3月23日　厚生省令第37号）
- GCP (Good Clinical Practice) : 医療機器の臨床試験の実施の基準（平成17年3月23日　厚生労働省令第36号）
- QMS (Quality Management System): 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準（平成16年12月17日　厚生労働省令第169号）
- GQP (Good Quality Practice): 医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の品質管理の基準（平成16年9月22日　厚生労働省令第136号）
- GVP (Good Vigilance Practice): 医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準（平成16年9月22日　厚生労働省令第135号）
- GPSP (Good Post-marketing Study Practice): 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（平成17年3月23日　厚生労働省令第38号）

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制

規制の国際調和（医薬品）

ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）

構成：日本（厚生労働省・日本製薬工業協会）
米国（FDA・PhRMA）
EU（EMEA・EFPIA）
*オブザーバー（WHO・カナダ保健省・欧州自由貿易連合）

目的：新薬承認審査の基準を国際的に統一して開発を効率化し、よりよい医薬品をより早く患者さんに届ける

成果：医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール(ガイドライン)、提出書類のフォーマット（CTD）などを標準化

ICHガイドライン

品質Q
・安定性
・分析バリデーション
・不純物
・生物薬品の品質
・規格及び試験方法
・GMP
・製剤開発
・品質リスクマネジメント

安全性S
・がん原性試験
・遺伝毒性試験
・トキシコキネティクスと薬物動態
・毒性試験
・生殖発生毒性試験
・バイオテクノロジー応用医薬品
・薬理試験
・免疫毒性試験

有効性E
・臨床上の安全性
・治験報告書
・用量−反応試験
・民族的要因
・GCP
・臨床試験
・ゲノム薬理学
・臨床評価

複合領域M
・ICH国際医薬用語集
・医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準
・臨床試験のための非臨床試験の実施時期
・CTD

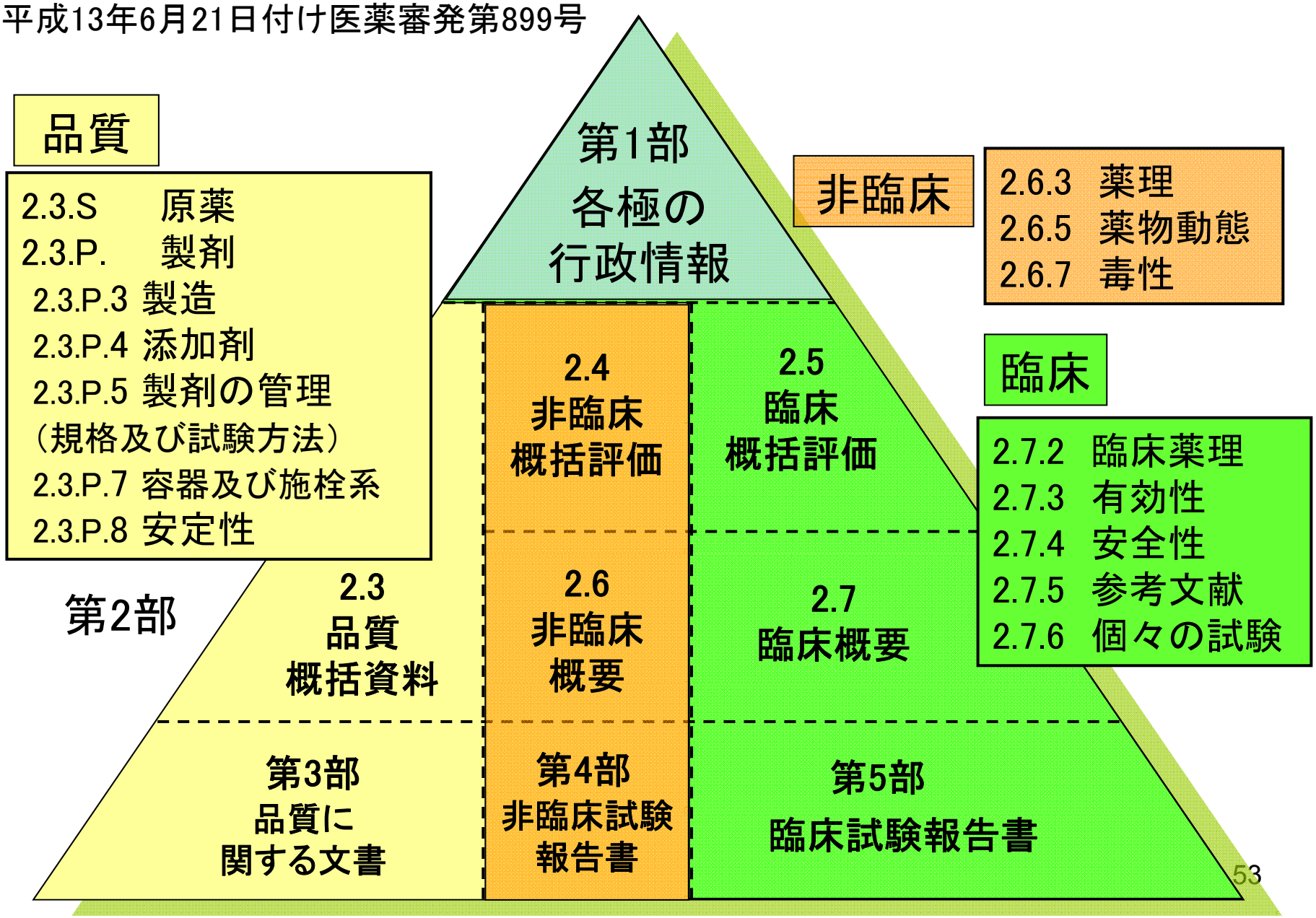
Q5A: ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価
Q5D: 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調整及び特性解析
など

E8: 臨床試験の一般指針
E9: 臨床試験のための統計的原則
E10: 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題
など

参考URL　http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

CTDの構成

平成13年6月21日付け医薬審発第899号



規制の国際調和（医療機器）

GHTF: Global Harmonization Task Force （医療機器規制国際整合化会議）

構成：日本、米国、EU、カナダ、オーストラリアの4カ国/1地域の規制当局及び産業界代表

目的：医療機器規制に関する諸制度の国際整合化

成果：「医療機器のクラス分類」「医療機器の基本要件」「技術文書概要（STED→添付資料概要）」などを本邦薬事法において措置

●STED（Summary Technical Documentation）・・・添付資料概要

参照：平成17年2月16日付け薬食発第0216002号、平成17年2月16日付け薬食機発第0216003号

1. 品目の総括
2. 基本要件と基本要件への適合性
3. 機器に関する情報
4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要
5. ラベリング
6. リスク分析
7. 製造に関する情報

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制

薬事法における生物由来製品とは

生物由来製品:

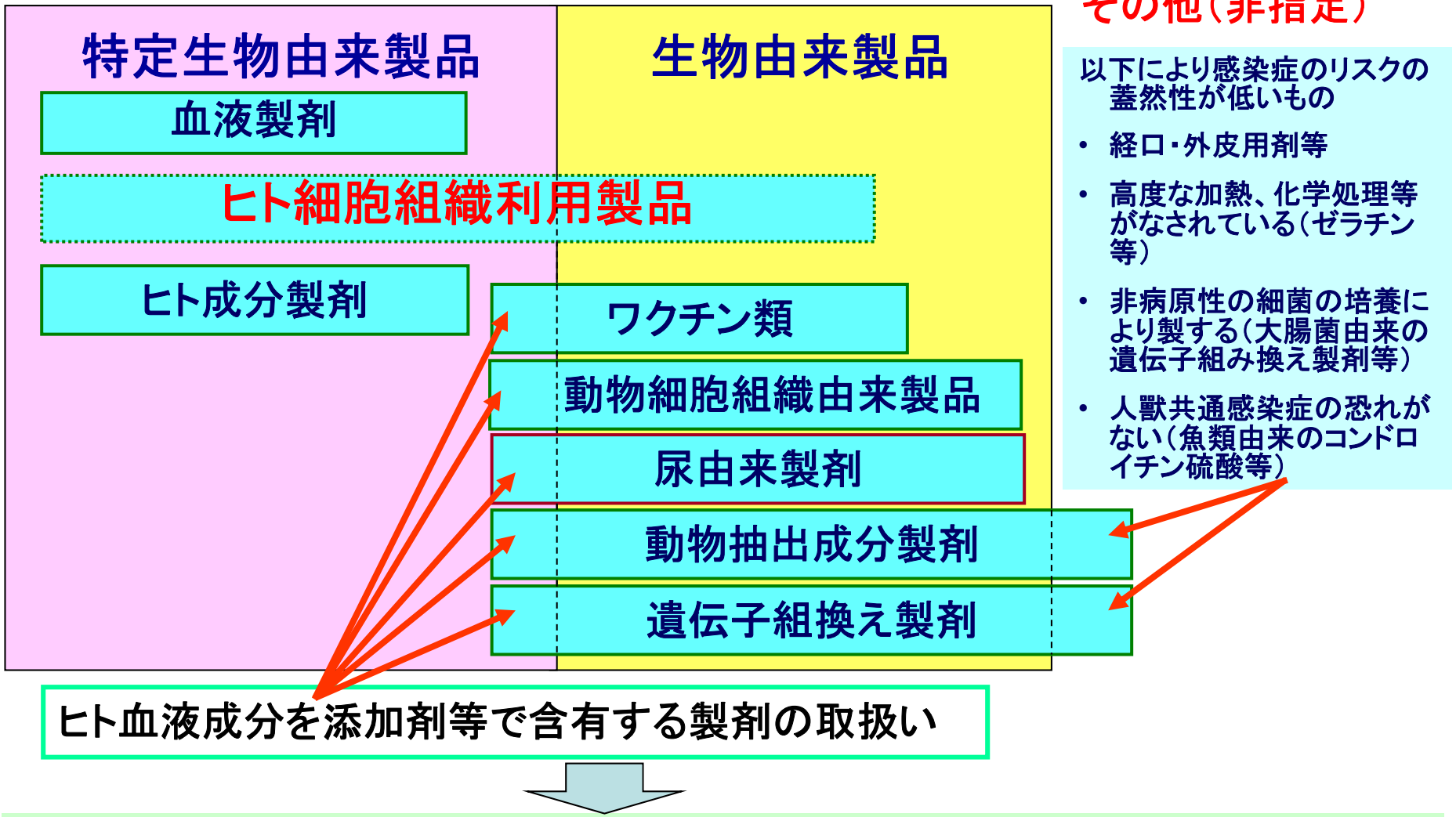
人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの（薬事法第2条第9項）

特定生物由来製品:

生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの（薬事法第2条第10項）

製品ごとに薬事食品衛生審議会の審議により指定される。

生物由来製品の指定



「使用方法、含有量、使用期間からみて血液製剤と同等のリスクが予測されるもの」を特定生物由来製品とする

Ref: 医薬品製造販売指針 2006, じほう

生物由来製品の規制

情報の評価と改善措置

回収等感染拡大防止の措置

	製造開始	製造中	市販段階
生物由来製品の上乗せ規制	ドナーの選択基準など原材料の安全性確保	・施設要件 ・原料記録等の保管管理 ・汚染防止措置	・適切な表示・情報提供、適正使用 ・ドナー、使用者の追跡 ・感染症定期報告
一般の医薬品・医療機器規制	GMP/QMS・GQP：恒常的に一定の品質で製造するための手順・管理体制、施設要件 例：製造者が定める基準に合ったもののみ原材料として購入	例：注射剤を製造する場合、無菌性を担保できる設備を用いているか	GVP：市販後安全対策のための手順・管理体制 例：市販後対策に係る組織及び職員を置いているか

生物由来製品の製造所における記録及び参考品の保存

●<u>製造管理及び品質管理に係る記録</u>

- 特定生物由来製品及び人の血液を原材料として製造される生物由来製品
  →製品の有効期間に30年を加算した期間保存
- その他の生物由来製品
  →有効期間に10年を加算した期間保存

●<u>特定生物由来製品における参考品(サンプル)</u>
→有効期間に10年を加算した期間保存
未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策を実施する上での原因究明に供するため。

（GMP/QMS省令より）

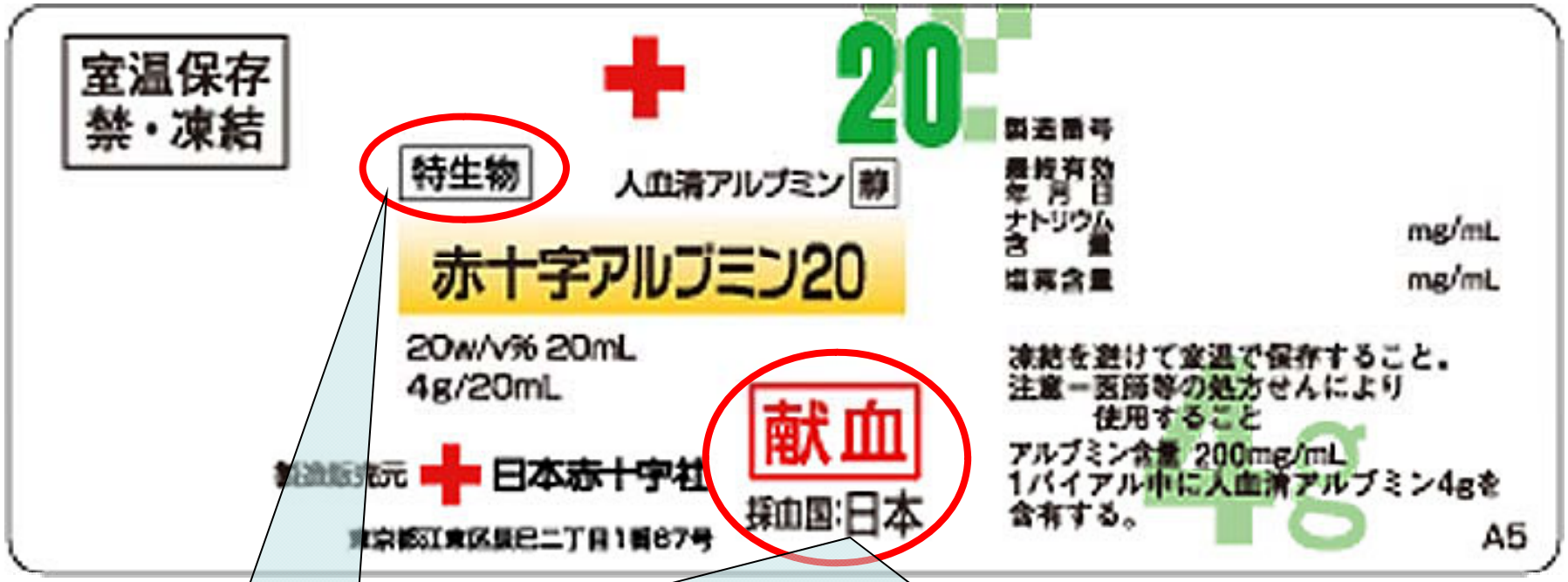
生物由来製品の承認取得者等及び医療関係者による記録及び保存

製品の分類		医療機関での患者使用記録の保存期間	生物由来製品の承認取得者等での提供者・製造記録等の保存期間
特定生物由来製品		20年 vCJDも含め、感染症の把握性を高めるため。	30年 人由来成分についてのvCJD等の長期リスクの可能性に備えた対応のため。動物由来についても予防的に同様の考え方を適用。
生物由来製品	人血液成分以外の成分に関する記録	ー	10年 予防的なBSE対策等によりプリオン病に対するリスクの蓋然性は非常に低いため。
	人血液成分を含む場合の人血液成分に関する記録	ー	30年 人由来成分についてのvCJD等の長期リスクの可能性に備えた対応のため。

（薬事法施行規則第237条、238条、第241条、平成15年5月15日付け医薬発第0515011号、平成15年5月15日付け医薬発第0515017号）

生物由来製品の表示
(直接の容器等の記載事項)

特定生物由来製品の例



「特生物」の表示

血液製剤の場合：原料となる血液の採取国、「献血」または「非献血」の区別

参照：薬事法第68条の3、平成15年5月15日付け医薬発第0515017号

生物由来製品の添付文書記載事項

薬事法第68条の4、平成15年5月20日付け医薬安発第0520004号、平成15年5月15日付け医薬発第0515005号

●規制区分欄

- 規制区分の記載位置(名称の前)に**「特定生物由来製品」「生物由来製品」**を記載。

●添付文書本文の冒頭（「名称」の後、「警告」の前）；特生

- 感染症伝播のリスクに関する全般的注意

●「組成・性状」あるいは「製法の概要及び組成・性状」

- 当該製品に含有されるか、製造工程で使用される原材料のうち、生物に由来する成分の名称と、由来生物、使用部位等を記載。ヒト血液が原材料の場合、採血国、献血又は非献血を記載。

●「使用上の注意」のうち「重要な基本的注意」；特生

- 必要な事項について、当該製品を使用する患者に対して説明し、理解を得るよう努めなければならない旨を記載。

●「使用上の注意」、「有効成分に関する理化学的知見」等；特生

- 原材料採取時の感染症検査や不活性化処理の詳細、安全対策の限界等を記載

●「取扱い上の注意」；特生

- 使用した製品名(販売名)、ロット番号、使用年月日、患者の氏名・住所等の記録を少なくとも20年間保存する旨を記載

感染症定期報告

薬事法第68条の8

1　生物由来製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、厚生労働省令で定めるところにより、その製造販売をし、又は承認を受けた生物由来製品若しくは当該生物由来製品の原料若しくは材料による感染症に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき当該生物由来製品を評価し、その成果を厚生労働大臣に定期的に報告しなければならない

2　厚生労働大臣は、毎年度、前項の規定による報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し、必要があると認めるときは、その意見を聴いて、生物由来製品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要な措置を講ずるものとする。

生物由来製品感染等被害救済制度

（平成16年4月1日に創設、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく制度）

●生物由来製品を適正に使用したにもかかわらず、その製品が原因で感染症にかかり、入院治療が必要な程度の疾病や障害等の健康被害を受けた方の救済を図るため、医療費、医療手当、障害年金などの給付を行う制度

●救済給付に必要な費用は、許可生物由来製品の製造販売業者がその社会的責任に基づいて納付する拠出金が原資

参照URL: http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/kansen.html

医薬品については、医薬品副作用被害救済制度も設けられています。

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

生物由来原料基準①

薬事法第42条

第1項　厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができる。

第2項　厚生労働大臣は、保健衛生上の危害を防止するために必要があるときは…医療機器について…必要な基準を設けることができる。

生物由来原料基準

（平成15年　厚生労働省告示第210号＊告示157号、告示262号等により改正）

○医薬品・医療機器等に使用される人その他の生物（植物を除く）に由来する原料又は材料（添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む）について求められる基準

○製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することが目的

生物由来原料基準②

第１　通則
第２　血液製剤総則
　　１．輸血用血液製剤総則
　　２．血漿分画製剤総則
第３　人由来製品原料総則
　　１．人細胞組織製品原料基準
　　２．人尿由来原料基準
　　３．人由来原料基準
第４　動物由来製品原料総則
　　１．反芻動物由来原料基準
　　２．動物細胞組織製品原料基準
　　３．動物由来原料基準

具体的には・・・
・ドナースクリーニング
・ウイルス否定試験
・感染性因子の不活化・除去
・説明と同意
・無対価による提供
・遡及体制
等

最終製品の細胞・組織だけでなく、製造工程において使用される血清、添加物、フィーダー細胞等についても本基準を適用

薬事法規制概論

①薬事法規制の体系

- 薬事法規制体系、薬事法の目的及び変遷
- 医薬品と医療機器とは
- 製造販売承認制度、製造販売業、製造業等
- 製造販売業者等に対する規制

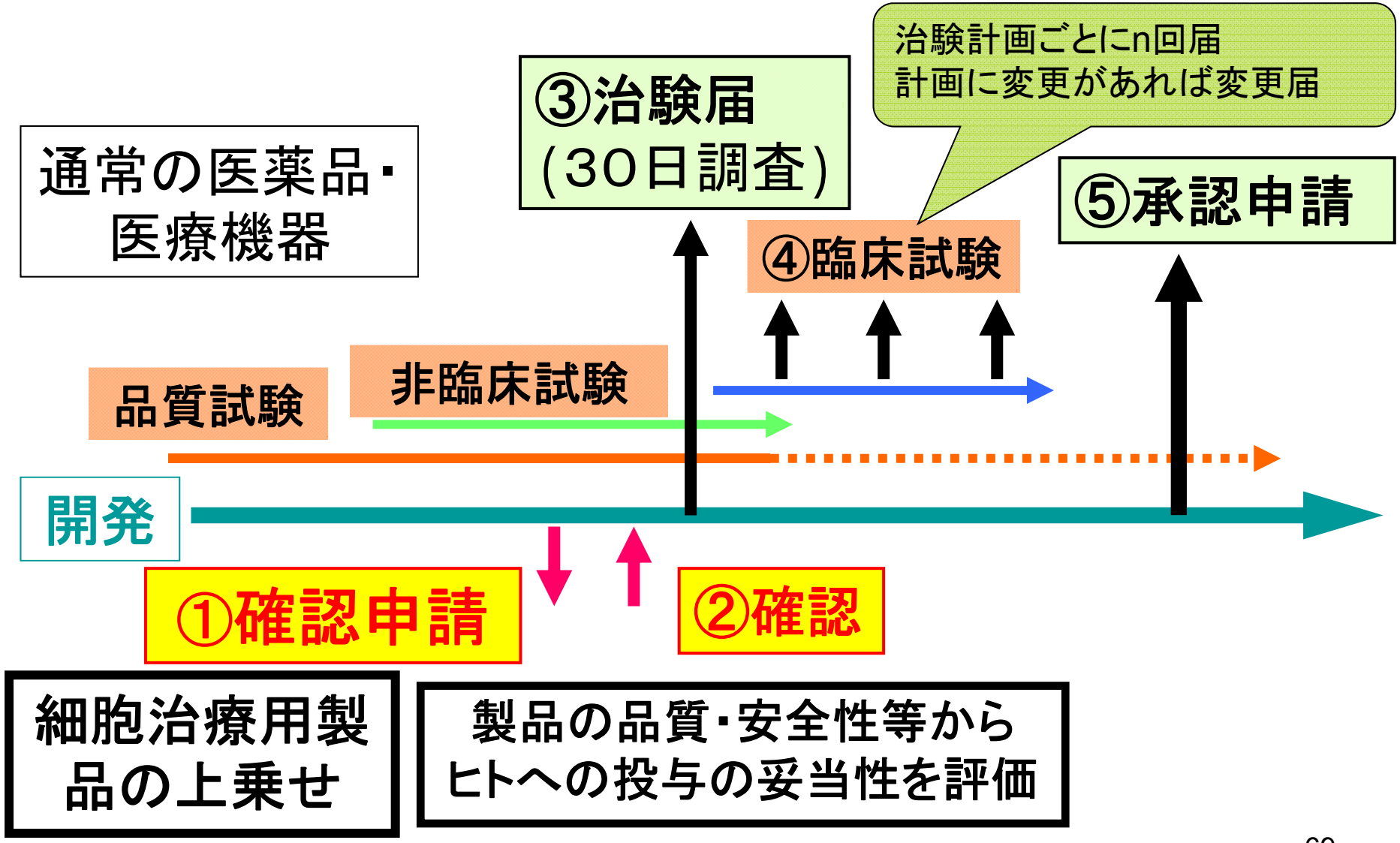
②製造販売承認に関連する主要な規制

- 開発、製造、市販後の各段階における規制
- 規制の国際調和

③生物由来製品に関連する規制

- 生物由来製品に関する規制
- 生物由来原料基準
- 細胞・組織加工医薬品等関連規制（確認申請）

確認申請


治験計画ごとにn回届
計画に変更があれば変更届
③治験届
(30日調査)
通常の医薬品・
医療機器
⑤承認申請
④臨床試験
品質試験
非臨床試験
開発
①確認申請
②確認
細胞治療用製
品の上乗せ
製品の品質・安全性等から
ヒトへの投与の妥当性を評価

細胞・組織加工医薬品等の確認申請

細胞・組織加工医薬品は・・・

- 新規性が高いため過去の使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- ヒト、動物由来の細胞・組織を用いることから、感染症の伝播の危険性が懸念される。
- 細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠。
- 不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある
- 細胞・組織の採取から、製造、使用まで一貫した方策が必要

治験計画届を行う前に、製品の品質・安全性を確認する必要→ 確認申請

確認申請の評価ポイント

- 品質
- 安全性
- 有効性
- 法令・通知への対応

↓

リスク・ベネフィット評価

期待されるベネフィットから見て
リスクは受け入れ可能か？

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

確認申請に必要な資料とその作成に関する通知

●「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」平成11年7月30日付け医薬発第906号（平成21年5月18日付け薬食発第0518001号にて改正）

●「細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請書の記載要領について」平成22年4月20日付け薬食審査発0420第1号

●「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」平成20年2月8日薬食発第0208003号

●「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」平成20年9月12日薬食発第0912006号

その他関連通知等

異種動物由来細胞・組織を用いる場合

- 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について」平成14年7月9日付け医政研発第0709001号
- 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針について」平成16年7月2日付け医政研発第0702001号

細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

- 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」平成7年11月15日付け薬発第1062号
- 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保の関する指針の改正について」平成14年3月29日付け医薬発第0329004号
- 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の一部改正について」平成16年12月28日付け薬食発第1228004号
- 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性 の確保に関する法律」（法律第97号（平成15年）。H16.2施行）

その他関連通知等

参考：http://www.pmda.go.jp/event/20090610event.html

・生物由来原料基準
・ウシに関する通知（多数）
・安全性に関する非臨床試験（GLP）
・ICHガイドライン（Q5A、Q5D、Q5D、Q6B、等）　　等

薬事法規制概論は以上で終了です。
お疲れ様でした！