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

資料②･･･ケーススタディ【制度】　【品質】

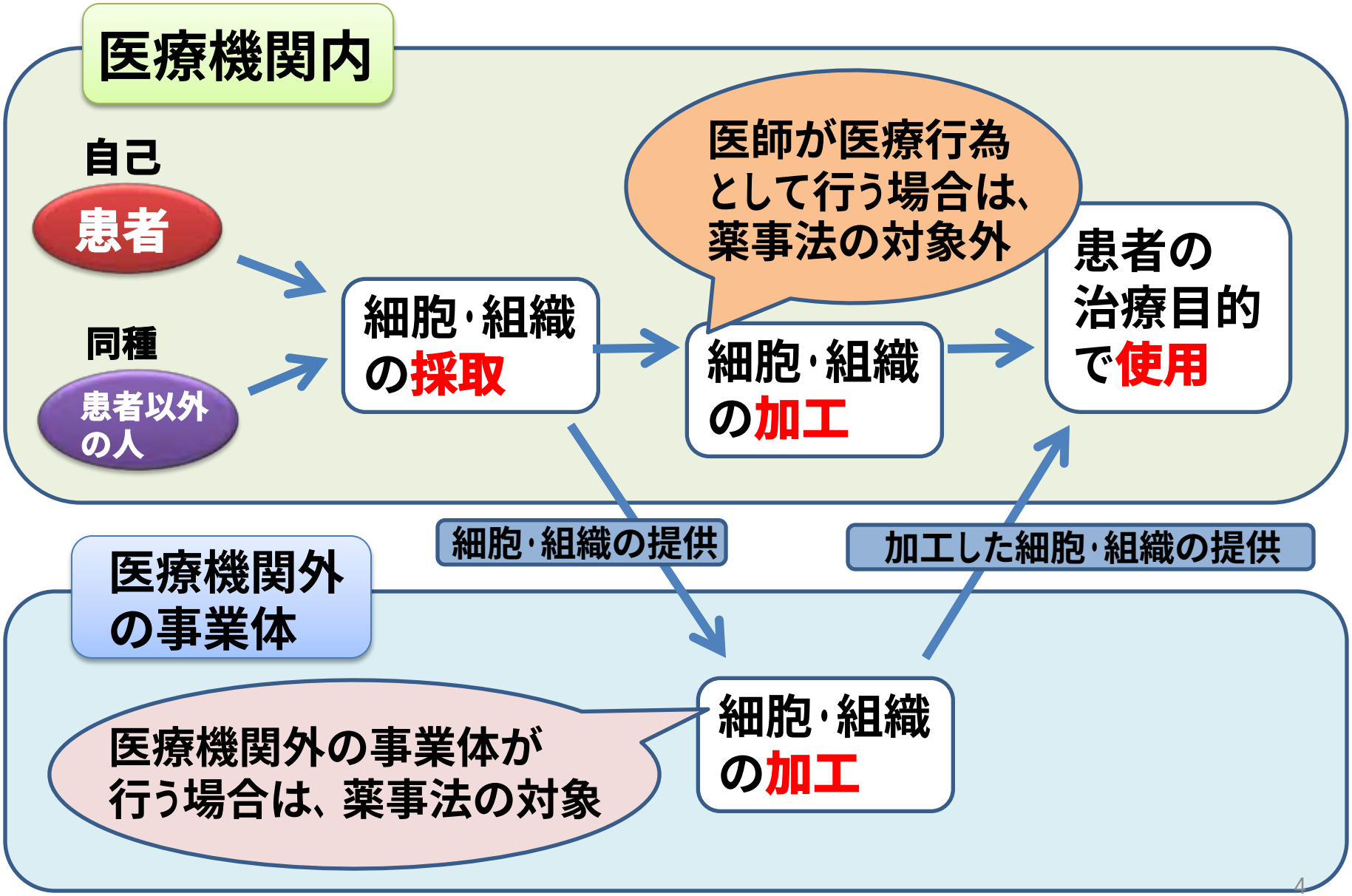
平成22年度
再生医療/細胞･組織加工製品実用化のための薬事講習会

ケーススタディ
【制度】

Q1: 細胞･組織を用いる再生医療と薬事法の関係はどうなっているのだろう？

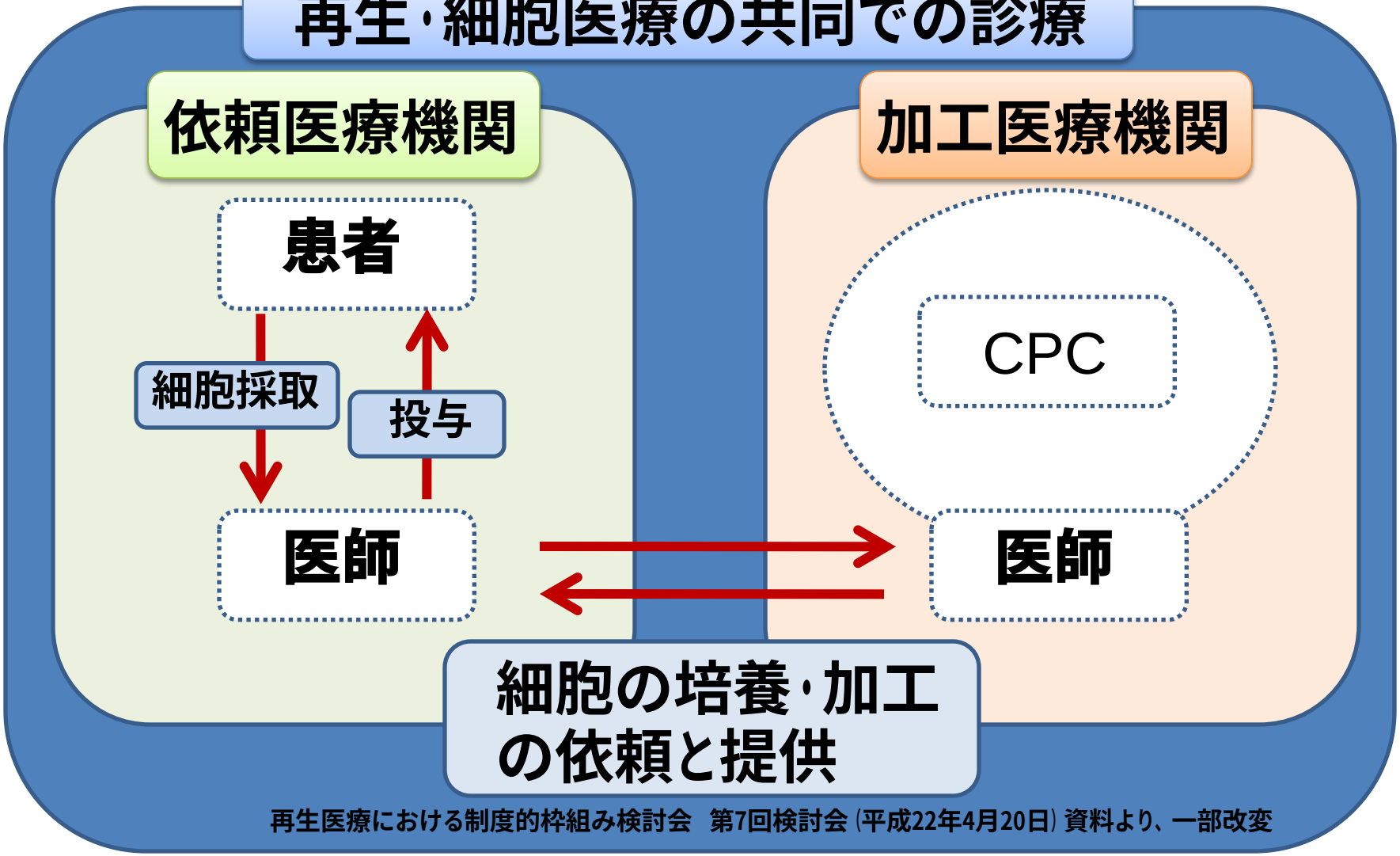
例えば、**自己由来であれば薬事法の対象外なのだろうか？**

ヒト細胞・組織を利用した医療と薬事法の関係



第4回　有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会（2007.3.8）参考資料より、一部改変

再生・細胞医療の共同での診療



再生医療における制度的枠組み検討会　第7回検討会（平成22年4月20日）資料より、一部改変

複数の医療機関共同で実施する場合の要件

●加工の段階が分断されるのではなく、細胞・組織の採取から、加工、搬送、移植又は投与までにいたる各過程が一貫して管理されていること

●関係者が1つのチームとなり、十分な連携体制の中で実施すること　　など

参照：平成22年3月30日付け医政発0330第2号

A1: 自己であるか同種であるかに関わらず、細胞･組織加工製品の製造販売は**薬事法の対象となります。**

なお、医師がその責任のもと、医療機関内で行う医療行為（臨床研究を含む）は、薬事法の対象外です。

一定の条件を満たせば、複数の医療機関にまたがる共同診療が認められる場合もあります。

米国･EUでも細胞･組織加工製品の市販には承認が必要です。

Q2: 細胞･組織の加工や処理に使用する装置は、薬事承認の対象なのだろうか？

<u>例えば、</u>

ü 加工や処理に使用する機器は、医療機器である必要があるのか？

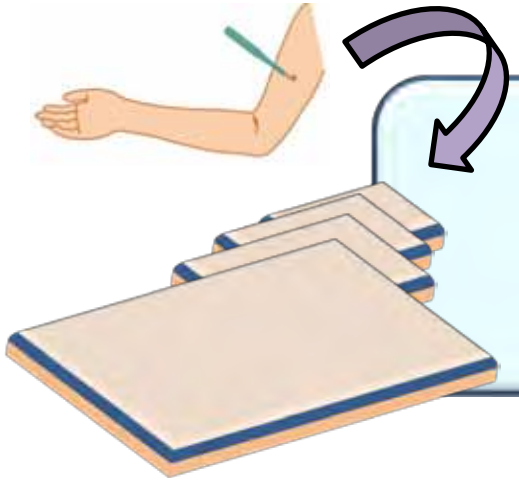
A2:

●通常、承認の対象は細胞･組織加工製品自体であり、加工に用いる装置は対象とはなりにくいと考えられます。

●ただし、医療での使用を前提として機器の販売を行う場合には薬事承認の対象となる可能性もあります（医療機関等で医師の責任で加工される場合は承認不要です）。

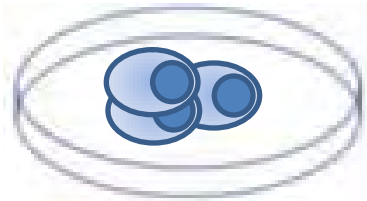
●承認を取得する場合には、当該機器で加工された細胞等の有効性･安全性を治験データ等の科学的な根拠を持って評価することが必要となります。

個別のケースについては、行政（厚生労働省 医薬食品局 監視指導･麻薬対策課又は機構）にお問い合わせ下さい。



既承認の創傷被覆材料にヒト組織抽出成分（サイトカイン等）をコートし、治癒能力を高めた製品を開発中です。

Q3: この製品は**細胞・組織加工製品**にあたるだろうか？

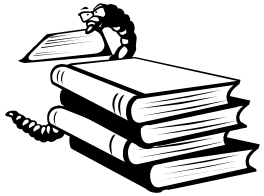


細胞･組織加工製品とは、細胞や組織を加工（薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変等）した製品のことです。

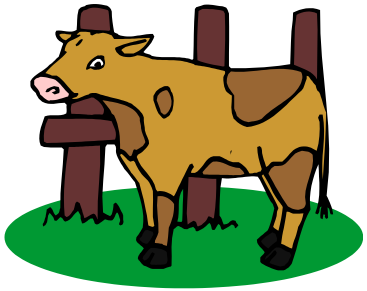
（詳しくは、下記の通知をご参照ください）

A3: 最終製品に細胞や組織が含まれない場合には細胞･組織加工製品に該当しないと考えられます。

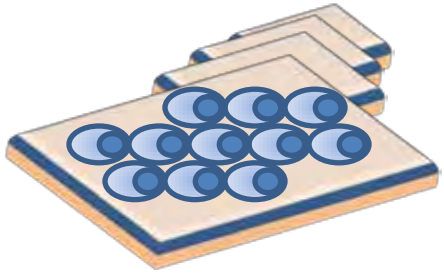
細胞や組織の混入が否定出来ないなど、判断が難しい場合は、行政（厚生労働省 医薬食品局 監視指導･麻薬対策課又は機構）にご相談下さい。



平成11年7月30日付け医薬発第906号（平成21年5月18日付けで改正）
「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」



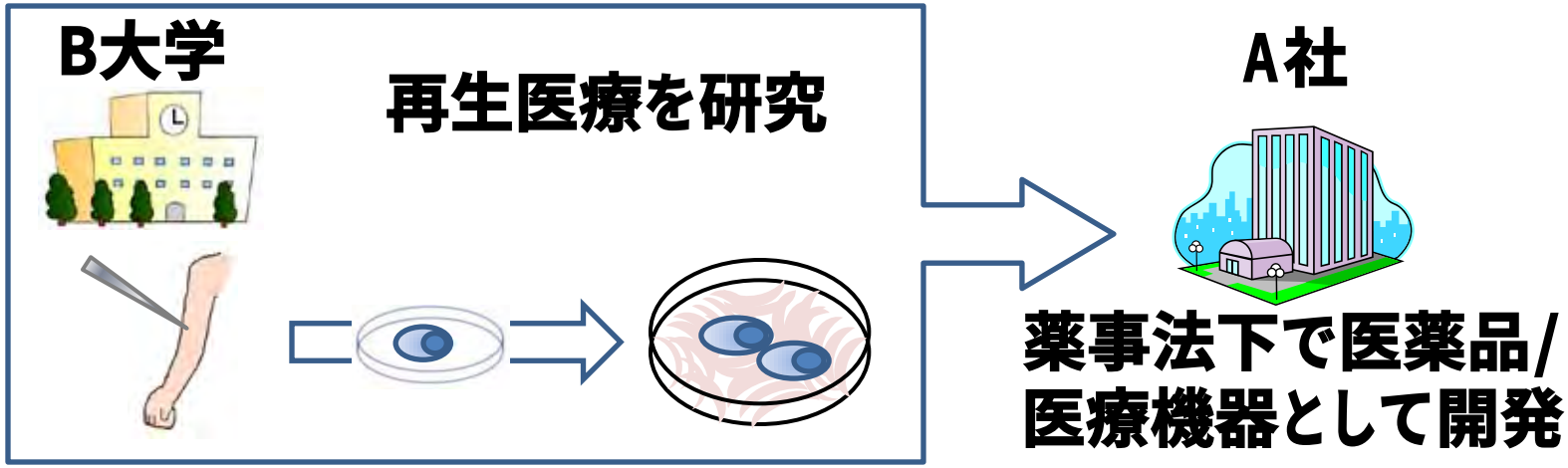
Q4: 生体弁は、細胞･組織から構成されているが、確認申請の対象なのだろうか？



A4: これまでの事例から、**最終製品に生細胞が含まれない場合には、確認申請の対象とならない**、と考えられます。

（生体弁は組織を固定して用いるので、最終製品に生細胞が含まれません。）

ただし、ケースバイケースの判断が必要となる場合もありますので、詳しくは行政（厚生労働省医薬食品局 審査管理課又は機構）にご相談ください。



B大学の再生医療研究を基にして、A社で医薬品/医療機器の開発を計画しています。

Q5: 大学で収集されたデータは、確認/承認申請に利用可能でしょうか？

A5：大学と企業で製造した製品の**同等性/同質性**を十分に説明できる場合には、大学で収集したデータを利用できる可能性があります。
（品質、非臨床試験、医師主導治験データ等）

ただしGLP、GCP準拠が必要なデータは、それらに適合していない場合には利用できません。
（例えば、GLP非準拠の安全性試験、臨床研究）

➡ 個々のデータの利用可能性や同等性/同質性の判断については、機構にご相談ください。

Q6: 対面助言を行わずに治験を開始することは可能ですか？

- ü 治験プロトコルや開発品目の品質、有効性･安全性には自信がある。
- ü 開発期間を短縮したい！
- ü 開発費用を節約したい！

A6: 制度上は**可能**ですが、以下のようなリスクも考えられます。

考えられるリスク：

- ü 30日調査で安全性等の問題から治験を差し止められる。
- ü 承認審査の際に、有効性･安全性の評価が困難になる。

→追加の試験等を求められ、承認までに通常よりも長い期間がかかる。

結局、時間短縮や費用節約にならない

対面助言制度をご活用ください。

医療機器の添付資料概要（STED）作成に関する通知には、確認申請品目を除外する規定があります。

Q7：細胞・組織加工製品の添付資料概要を、STED形式で作ってはいけないのですか？

平成17年2月16日 薬食機発第0216003号
「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」より

“…製造確認に要する事前審査を要する医療機器（中略）に係る申請を除くものであること”

A7: STED形式で提出されても受理いたします。
旧様式に基づいて作成いただいても結構です。

旧様式の添付資料概要作成の手引きに関する通知：
平成11年1月28日 医薬審第85号
「新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」

平成22年度
再生医療/細胞･組織加工製品実用化のための薬事講習会

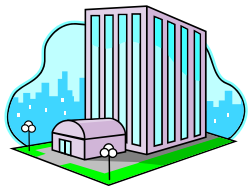
ケーススタディ
【品質】

細胞・組織加工医薬品・医療機器

品目毎に適用目的や品質特性等が大きく異なるため、検討・評価すべき具体的な内容はケースバイケース

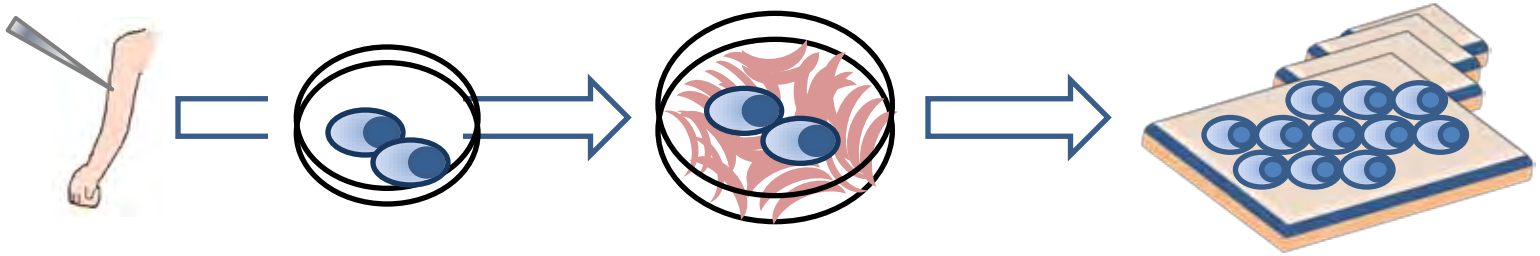
開発時に少なくとも
どのようなことに留意すべき？

「〇〇細胞（仮）」開発計画



A社

「〇〇細胞（仮）」を薬事法下で開発



ヒト自己組織から分離した〇〇細胞を
××細胞フィーダーレイヤー上で培養して作製

Question

細胞によって有効性が発揮される！
…ということは、最終製品に一定以上の生細胞が存在していれば、有効性は期待できる！？

細胞生存率を指標に品質を管理するという考え方に問題はないだろうか？

そもそも

品質確保の目的とは

- 最終製品の有効性及び安全性の確保
- 製品の一定性の担保

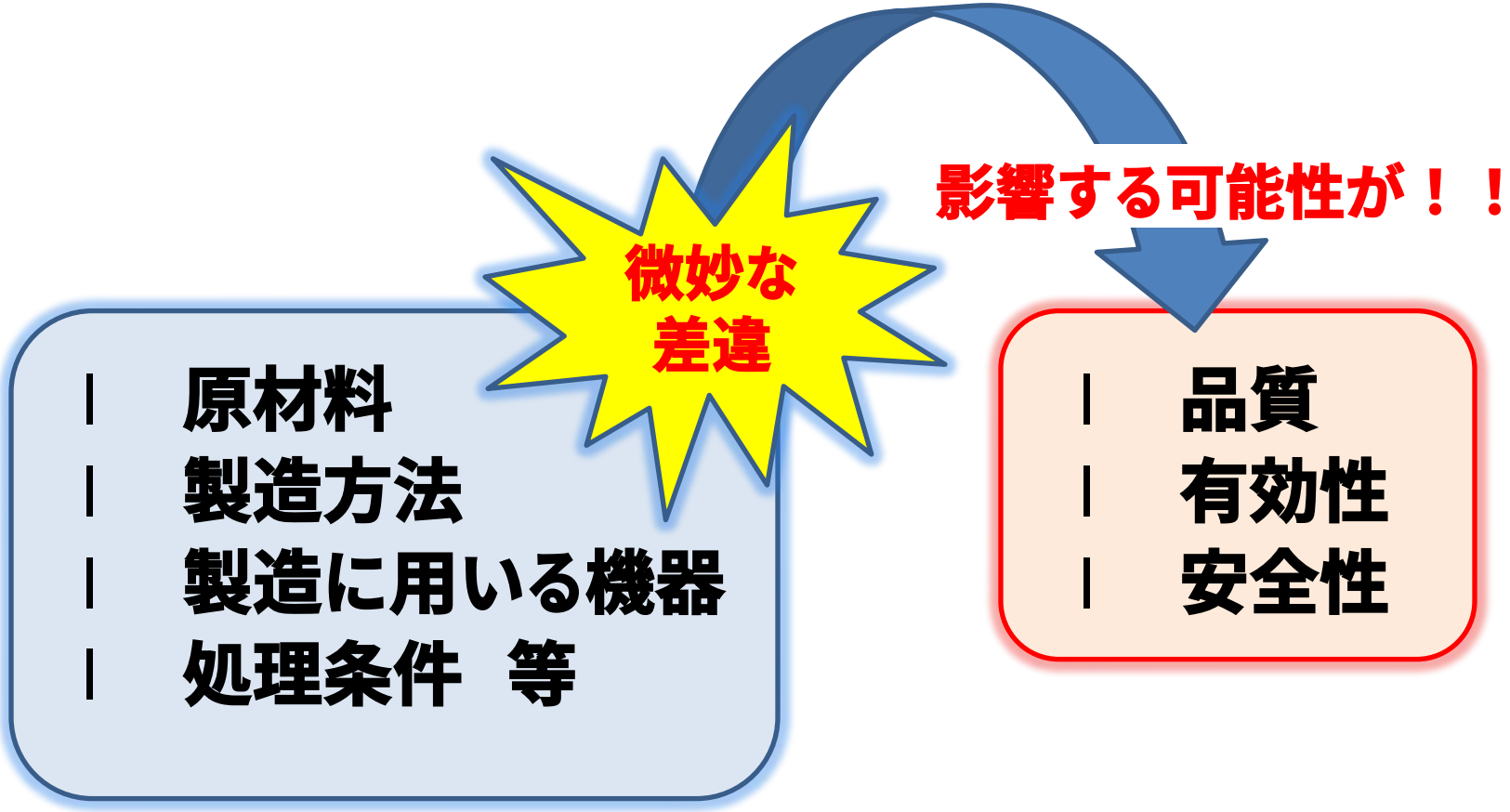
細胞･組織加工医薬品･医療機器に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

- 品質特性と有効性･安全性の関係が必ずしも明確ではない
- 製造工程の微妙な差異が品質･有効性･安全性に影響を及ぼす可能性が高い
- 生物由来原料を使用
  →感染性因子の混入リスクが高い
- 製造工程で多様な生物由来原料を使用
  →不純物のコントロールが困難
- 目的細胞の純化が困難
  →製品中に目的外細胞が混入する可能性
- 培養により細胞の特性が変化する可能性

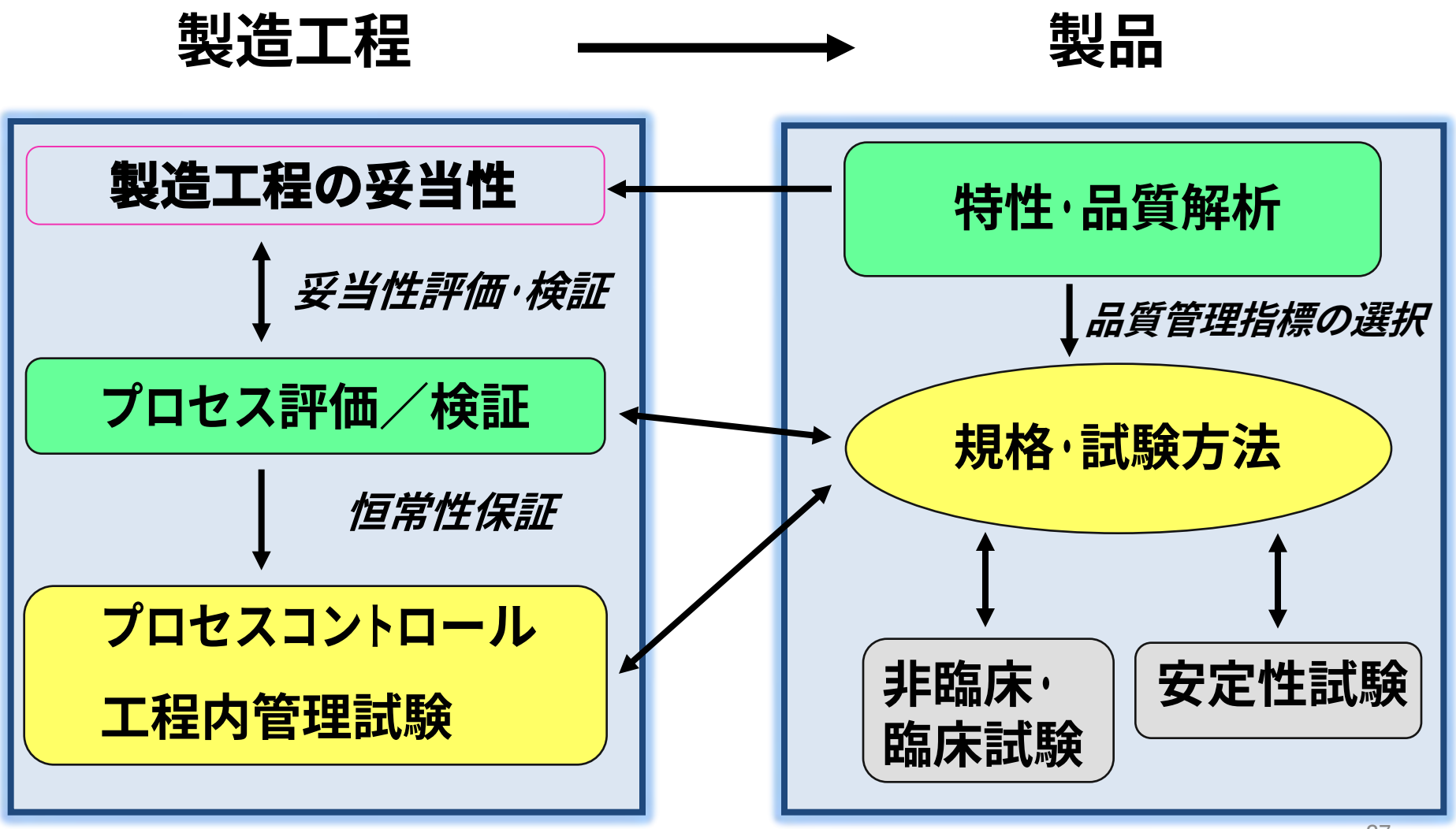
細胞・組織加工医薬品・医療機器に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

- 品質特性と有効性・安全性の関係が必ずしも明確ではない
- 製造工程の微妙な差異が品質・有効性・安全性に影響を及ぼす可能性が高い
- 生物由来原料を使用
  →感染性因子の混入リスクが高い
- 製造工程で多様な生物由来原料を使用
  →不純物のコントロールが困難
- 目的細胞の純化が困難
  →製品中に目的外細胞が混入する可能性
- 培養により細胞の特性が変化する可能性

品質、有効性及び安全性に影響を及ぼす要因の一例



品質確保の一般的考え方



Question

細胞によって有効性が発揮される！
…ということは、最終製品に一定以上の生細胞が存在していれば、有効性は期待できる！？

細胞生存率を指標に品質を管理するという考え方に問題はないだろうか？

Answer

細胞生存率のみを指標として品質管理を行うことは適切ではありません。

検討･評価すべき事項とは？

- 原材料管理

- 製品の特性･品質解析
  ＜例＞
  目的／目的外細胞の確認･定量的評価、目的細胞の機能評価、増殖特性、製造工程由来不純物の種類及び量

- 製造工程のプロセス評価／検証、工程内管理試験の設定
  ＜例＞
  不純物の除去工程における除去能に関する評価、細胞を分化させる工程における工程前後の細胞種の構成及び細胞特性の変化に関する評価、不純物の残存量に関する試験の設定

- 最終製品の規格
  ＜例＞
  細胞数、細胞生存率、純度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、力価試験、力学的適合性試験

細胞・組織加工医薬品・医療機器に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

- 品質特性と有効性・安全性の関係が必ずしも明確ではない
- 製造工程の微妙な差異が品質・有効性・安全性に影響を及ぼす可能性が高い
- 生物由来原料を使用
- 製
- 目
- 培養による細胞の特性が変化する可能性

- リスクを一定の範囲内にコントロールするためにも、品質の一定性の確保が必要不可欠。
- 品質特性に関する情報を広範に収集しながら開発を進めることにより、品質管理の最適化を図る必要がある。

細胞･組織加工医薬品･医療機器に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

- 品質特性と有効性･安全性の関係が必ずしも明確ではない
- 製造工程の微妙な差異が品質･有効性･安全性に影響を及ぼす可能性が高い
- **生物由来原料を使用**
  →感染性因子の混入リスクが高い
- 製造工程で多様な生物由来原料を使用
  →不純物のコントロールが困難
- 目的細胞の純化が困難
  →製品中に目的外細胞が混入する可能性
- 培養により細胞の特性が変化する可能性

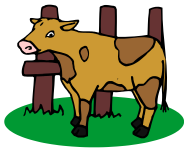
Question

原材料組織やウシ胎仔血清を含め、
製品の製造には種々の生物由来原料を
用いる必要がある。

生物由来原料を用いる場合、
どのようなことに留意すべき？

生物由来原料を用いる場合の留意点

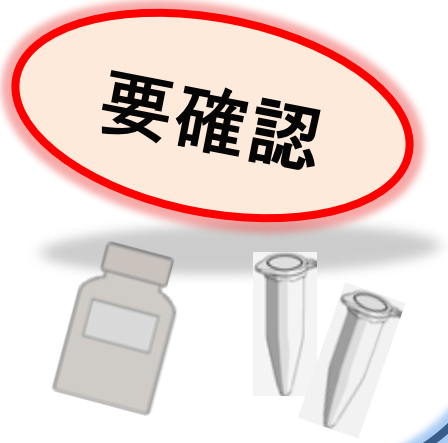
製造工程全体を把握



どのような生物由来原料が用いられている？

原料毎に生物由来原料基準への適合性について確認

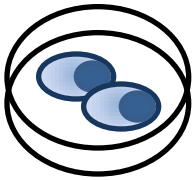
原料そのものでなく、原料の製造工程に使われているかも？



「○○細胞（仮）」に関する製造方法の概略のフローチャート

原材料組織

○○細胞分離工程



○○細胞

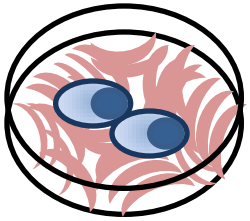
××細胞株

MCB, WCB作製

フィーダーレイヤー作製

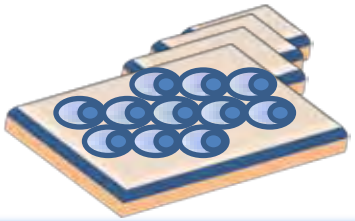
××細胞フィーダーレイヤー上への○○細胞播種

培養工程



中間製品

洗浄工程



最終製品

製造工程に用いている生物由来原料は適切に把握できている？

原材料組織

××細胞株

MCB, WCB作製

○○細胞分離工程

ダーレイヤー作製

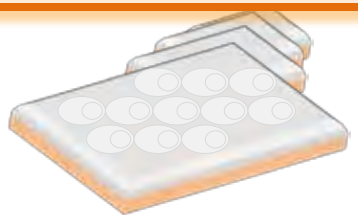
イヤー上への○○細胞

養工程

品

浄工

最終製品

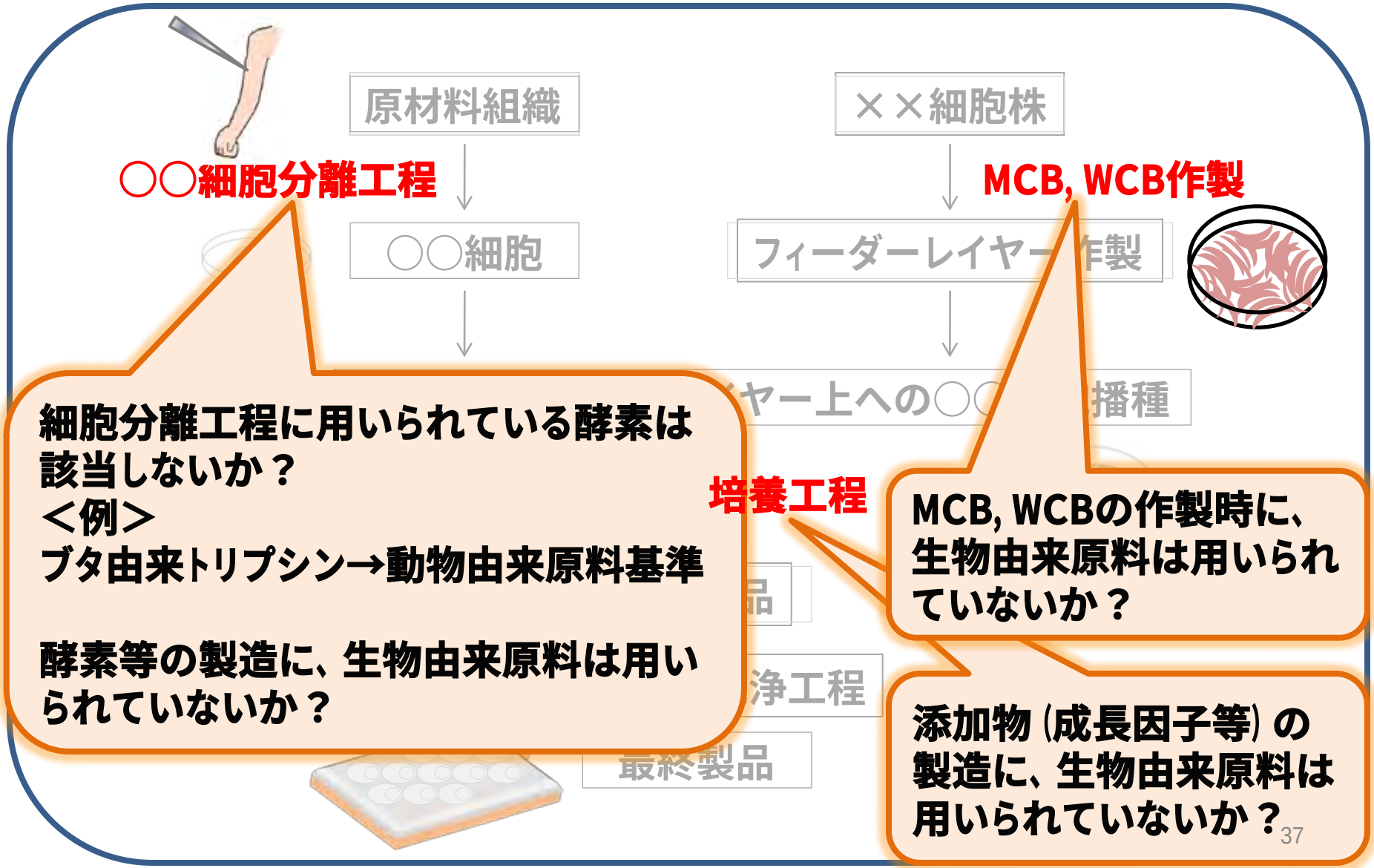


人細胞組織製品原料基準が適用される。

フィーダー細胞も生物由来原料に該当。3T3細胞を用いるのであれば、動物細胞組織製品原料基準が適用される。

バンク化にあたっては、ICHガイドラインQ5A、Q5Dに基づく解析がなされているか？

製造工程に用いている生物由来原料は適切に把握できている？



ウシ胎仔血清を用いる場合
どのような情報入手・対応が必要？

以下の情報入手・対応が求められます！

例えば…
トレーサビリティーは確保できている？
原材料採取時に、脳等の使用禁止部位が混入しないことを確認している？

[反芻動物由来原料基準]
TSE感染リスクの高い部位の使用禁止
原産国はBSE非発生国に限定
原産国・原材料等に係る記録保存

例えば…
ウイルスクリアランス試験により、この工程に効果的な不活化／除去能があることが評価されてる？

[動物由来原料基準]
動物の原産地・使用部位
細胞又は組織の入手方法
細菌、真菌、**ウイルス等の不活化／除去処理の設定**
記録保存（原材料の作製期間・作製年月日・検査等の結果・作業の経過・ロット番号）

Question

製造工程において用いる原料について

- 原料供給元が、具体的な情報について開示拒否
- この成分は、医薬品として承認されている。

品質及び安全性は担保されていると判断しても問題ないのでは？

原材料に関する情報入手の必要性

医薬品・医療機器を上市するためには…

申請者
(製造販売業者)

申請 →

← 承認・許可

厚生労働大臣
都道府県知事等
(承認権者・許可権者)

最終製品の品質保証・安全確保に関する一切の責任を負うもの。

原材料の生物由来原料基準への適合性についても確認！

原材料に関する情報はいつまでに入手すべき？

確認申請までに情報入手が必要！

生物由来原料基準への適合性
- ドナースクリーニング情報
- ウイルスクリアランス試験成績　等

情報入手ができず、原材料を切り換える場合、
これまでに実施した試験成績を利用するためには、
変更前後の製品で同等性／同質性の確認が必要に！

**必要情報の入手については、
開発早期から検討を始めましょう！**

Question

熱処理
pH処理　等

一般的なウイルス不活化／除去条件

期待する特性が失われてしまう生物由来原料を用いる場合…

このような原料に由来する感染性因子の伝播のリスクについては、どのような検討・評価をすべき？

どうする!?

効果的なウイルス不活化／除去工程の設定が困難な場合

この原料を用いるリスク・ベネフィットについて検討
→やはり必要！！

- ドナースクリーニングは十分か？
- 適切なウイルス否定試験が設定されている？

要検討

- 中間製品及び最終製品におけるウイルス否定試験の実施について検討
- 製品を患者に適用する前に、最終製品におけるウイルス否定試験の成績取得が困難な場合、得られる成績が陽性だった場合の対応について検討

細胞･組織加工医薬品･医療機器に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

- 品質特性と有効性･安全性の関係が必ずしも明確ではない
- 製造工程の微妙な差異が品質･有効性･安全性に影響を及ぼす可能性が高い
- 生物由来原料を使用
  →感染性因子の混入リスクが高い
- 製造工程で多様な生物由来原料を使用
  →不純物のコントロールが困難
- 目的細胞の純化が困難
  →製品中に目的外細胞が混入する可能性
- 培養により細胞の特性が変化する可能性

不純物について検討・評価するにあたって

原材料組織

○○細胞分離工程

○○細胞

××細胞株

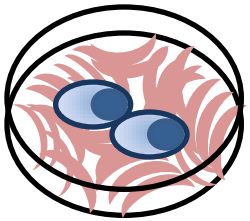
MCB, WCB作製

フィーダーレイヤー作製

××細

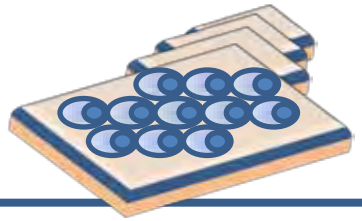
洗浄工程を設定して不純物を除去する。
さて、どのような検討・評価をすべきか？

中間製



↓洗浄工程

最終製品



不純物について検討・評価するにあたって

原材料組織

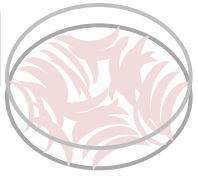
○○細胞分離工程

○○細胞

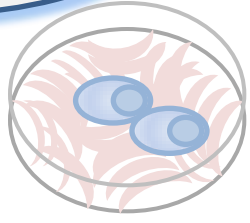
××細胞株

MCB, WCB作製

フィーダーレイヤー作製

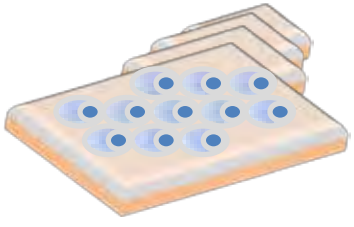


胞播種



中間製品

洗浄工程



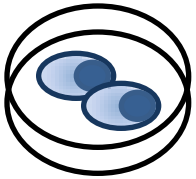
最終製品

不純物は、どの原料・製造工程に由来するのか？

目的外細胞の混入は適切に把握･評価されている？

原材料組織

○○細胞分離工程

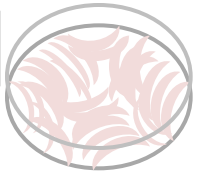


○○細胞

××細胞株

MCB, WCB作製

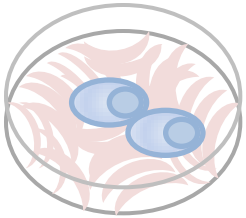
フィーダーレイヤー作製



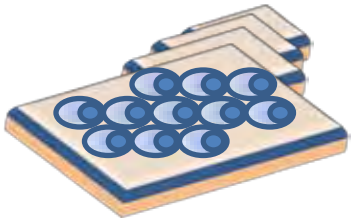
ーレイヤー上への○○細胞播種

培養工程

中間製品



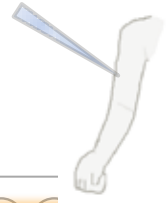
洗浄工程



最終製品

原材料は組織だから、様々な細胞種から構成されている可能性があるよね？

目的外細胞の混入は適切に把握･評価されている？

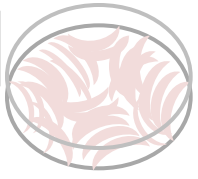


原材料組織

××細胞株

MCB, WCB作製

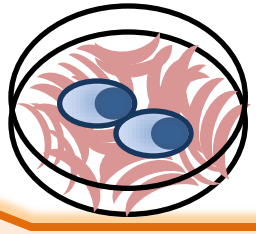
ーダーレイヤー作製



ー上への○○細胞播種

播種時には僅かであった目的外細胞の増殖率が高く、その結果、最終製品に多量に混入する可能性があるかも？

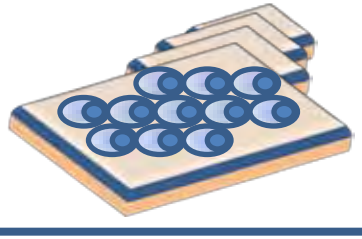
培養工程



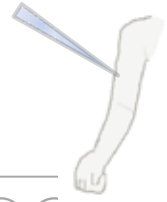
中間製品

最終製

目的細胞が培養工程を経ることで、目的外細胞に分化する可能性があるかも？



目的外細胞の混入は適切に把握･評価されている？



原材料組織

○○細胞分離工程

○○細胞

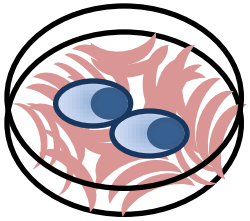
××細胞株

MCB, WCB作製

フィーダーレイヤー作製

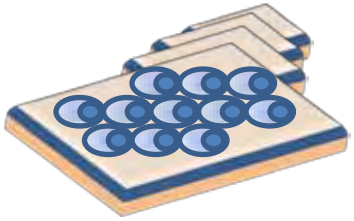
ダーレイヤー上への○○細胞播種

培養工程



中間製品

洗浄工程



最終製品

フィーダー細胞が最終製品に残存する可能性があるかも？

工程由来不純物の混入は適切に把握･評価されている？

原材料組織

○○細胞分離工程 ↓

○○細胞

↓

××細胞フィーダーレイヤー上への○○細胞播種

↓

↓培養工程

↓

↓

↓

↓

最終製品

ウシ胎仔血清のみではなく、培地添加物の成長因子や抗生物質等も残存する可能性があるかも？

細胞分離工程で用いられる酵素等が残存する可能性があるかも？

細胞由来の目的外生理活性物質が存在する可能性もあるかも？

不純物に関する検討･評価における留意点

要確認

製造工程全体を把握

どんな不純物が最終製品に混入する可能性あるか？

＜可能性のある成分･細胞の例＞

- 培地添加物 (ウシ胎仔血清、成長因子、抗生物質等)
- 細胞処理に使用した酵素
- 原材料から混入する目的外細胞
- 培養中に目的細胞以外に分化した細胞
- フィーダー細胞
- 目的外生理活性物質

不純物に関する検討･評価における留意点

特性･品質解析による最終製品における残存量の確認
プロセス評価／検証による製造工程の除去能の評価

要確認

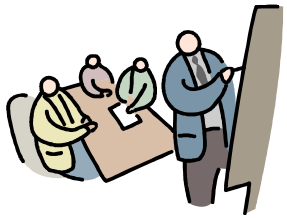
残存量が安全性上問題ないレベルであることを評価しよう！

＜例＞

既承認医薬品（抗生物質等）の場合、承認用法･用量を踏まえて、安全性について考察

不純物に関する検討･評価における留意点

＜検討例＞
ウシ胎仔血清は、アレルギー等の観点から審査における論点となることが多い。



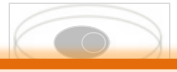
最終製品に多量に残存する場合、洗浄操作の追加設定ができないか、検討はなされている？

不純物は必要に応じて規格設定し、残存量を一定以下にコントロール！

「○○細胞（仮）」に関する製造方法の概略のフローチャート

原材料組織

○○細胞分離工程



品質評価に用いる原材料組織の入手について検討

↓

倫理的観点等の問題

↓

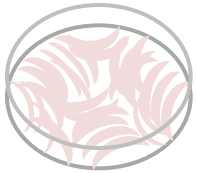
入手困難

判明!!

××細胞株

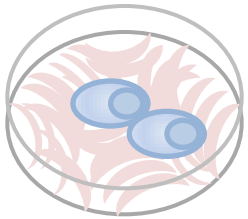
MCB, WCB作製

フィーダーレイヤー作製



イヤー上への○○細胞播種

培養工程

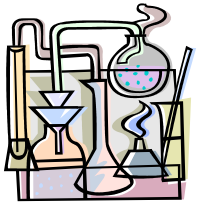


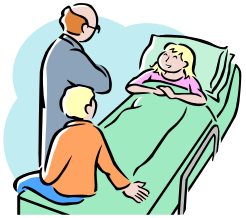
製品

浄工程

製品

品質評価に用いる原材料に関する考え方





特性・品質解析
プロセス評価／検証
工程内管理試験
規格設定 等

データ取得する
被験試料

臨床試験

原則として同じであるべき！！

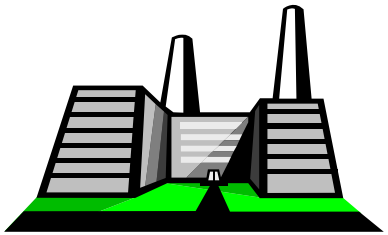
細胞・組織バンク等からの代替品
を評価に使用する場合は？

原材料及び最終製品の品質特性に大きな差違がなく、データの外挿が可能である根拠について説明が必要

品質確保のためには

- 原材料管理の方策の検討
- 特性・品質評価
- プロセス評価／検証
  工程内管理試験の設定
- 最終製品の規格

A社
製造施設

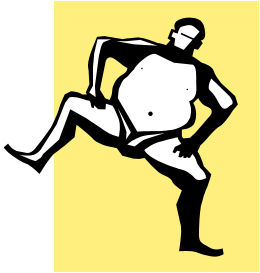


検討・設定する項目・方法
の適切性については、
十分検討しましょう！

期待する品質特性を有する製品を
恒常的に製造可能であることを確認

製品の安定性評価における留意点

規格試験項目
製品の品質特性



を踏まえて…

安定性を担保するために必要な項目を評価

＜例＞

- 細胞の特性･分化の程度の変化
- 産生された生理活性物質の種類及び量の変化
- 製品の物理的構造特性の変化

試験の立案に際しては、以下も考慮されている？

- 定量的な項目については、経時的変動を確認可能？
- 保存温度の上限及び下限は想定されている？

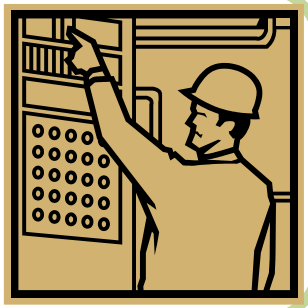
適切な製造･品質管理のためには

期待する品質特性を有する製品の恒常的な製造

例えば…

ハード

感染性因子の持込み防止のための空調、洗浄･消毒設備等は備わっている？



ソフト

混同防止のための教育訓練や培養装置の使用記録保存等は？

GMP
(平成16年厚生労働省令第179号)
QMS
(平成16年厚生労働省令第169号)

具体的な事例に関するご相談は、

総合機構の対面助言制度をご活用下さい。

＜参考URL＞

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html