再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会
～薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発～

平成21年7月3日

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

対象は･･･

●薬事承認申請を目指しており、平成11年11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）に係る治験計画の届出を行う前に安全性及び品質の確認を要するもの
→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）

細胞・組織の加工とは・・・

疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、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又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。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。（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）

医薬品/医療機器の薬事制度
はなぜ必要なのか？

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
    → 生物由来製品の制度整備（H15）

サリドマイド事件の例

●サリドマイド事件　安全な睡眠薬→胎児奇形

- 新薬申請資料の不備
- 副作用収集制度の未整備
- 広告による被害拡大
- 被害拡大防止のための強制権限の未整備
- 疫学の理解不足

●中央薬事審議会に医薬品安全対策特別部会を新設。

●胎仔に及ぼす影響に関する動物試験法を通知。

●催奇性試験の義務化。

●吸収・分布・代謝・排泄に関する資料を要求。

●副作用モニター制度発足。

●医薬品の製造承認等の基本方針を通知（添付資料、企業からの副作用報告、広告制限）。

スモン事件の例

●スモン事件　安全な整腸剤→重篤な神経障害

- 有効性・安全性・品質を確保する国の責任が曖昧
- 局方収載品の有効性・安全性が確認されていない
- 市販後の副作用の収集ができていない
- 被害拡大防止のための強制権限が未整備

【サリドマイド、スモン事件　→　昭和54年　薬事法改正】

●法律の目的に「有効性・安全性・品質の確保」を明記。

●承認拒否事由を明示。

●局方品にも承認制を導入。

●再審査・再評価制度を新設。

●企業の副作用報告制度を義務化。

●承認取消、緊急命令、回収命令を新設。

●企業から医療機関等への情報提供努力義務を規定。

●治験の届出、遵守事項を新設。

ソリブジン事件の例

- ソリブジン事件
  - 平成5年秋発売開始の帯状疱疹治療用抗ウイルス薬
  - 5-FU系抗がん剤との相互作用により発売後1ヶ月足らずで15名の死者
  - 治験で本剤・5-FU系との併用で癌患者が死亡するも、因果関係不明と判断し、申請資料に死亡の事実を記載せず。治験の企業・総括責任医師の責任が曖昧。被験者への説明不十分。

↓

平成８年薬事法改正にて治験のあり方見直し

→30日調査、GCP遵守、市販後調査　etc.

HIV事件等の例

- HIV事件：
  米国で採血された血液を原料として製造された非加熱の血液凝固因子製剤の投与によりHIV感染

- CJD事件：
  ドイツから輸入されたヒト乾燥硬膜の移植を受けた患者がクロイツフェルトヤコブ病を発症。製造及び品質の管理に問題があった。

- フィブリノゲン製剤・C型肝炎事件：
  出血傾向に対し投与されたフィブリノゲン製剤などからC型肝炎に感染。

生命に関わるような、ベネフィットとリスクの判断において、リスクの許容範囲が大きいと思われる製品であっても、感染性因子に対しては十分な安全対策が求められることとなった。

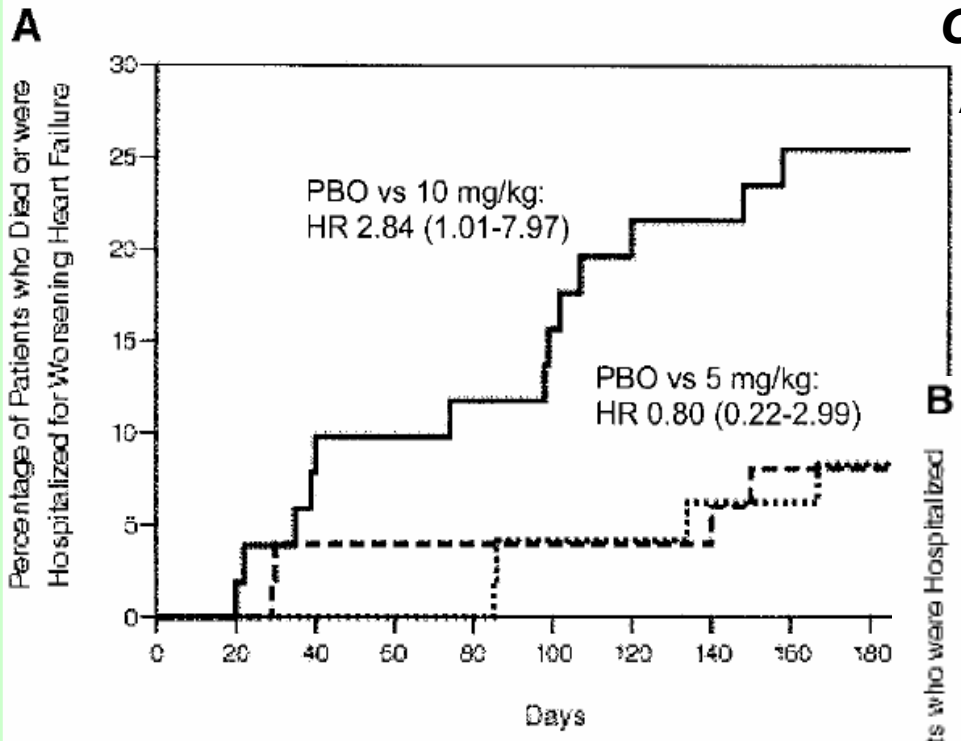
予測と実際の乖離の例①

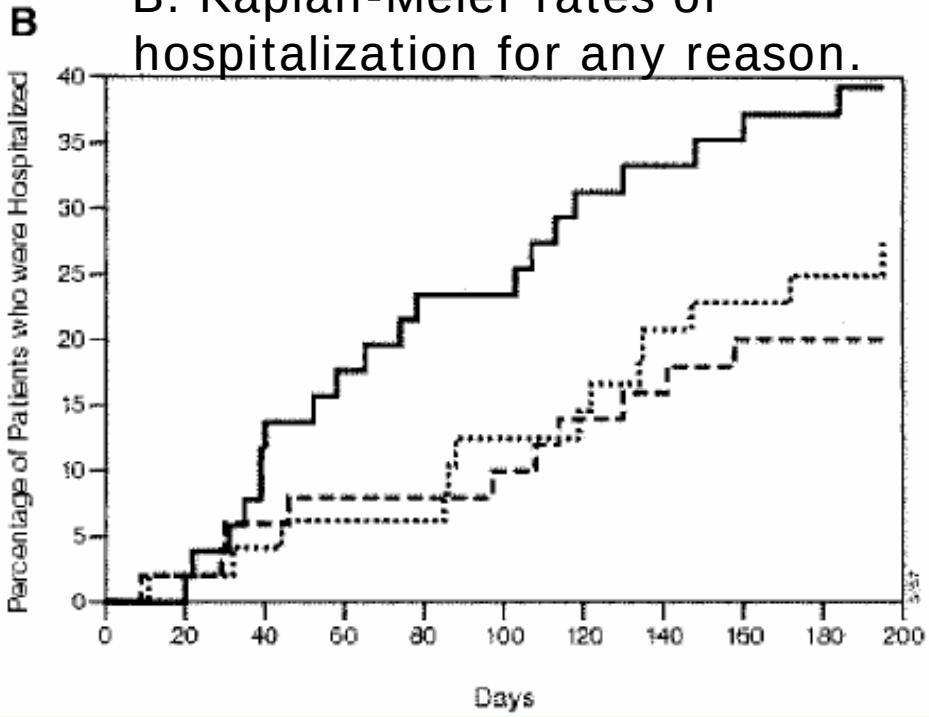
レミケード（インフリキシマブ）；TNFに対する抗体製剤

***Circulation*. 2003;107:3133-3140**

A. Kaplan-Meier rates of death and hospitalization for heart failure.
PBO; placebo
HR; hazard ratio.

B. Kaplan-Meier rates of hospitalization for any reason.





Placebo

5 mg/kg infliximab

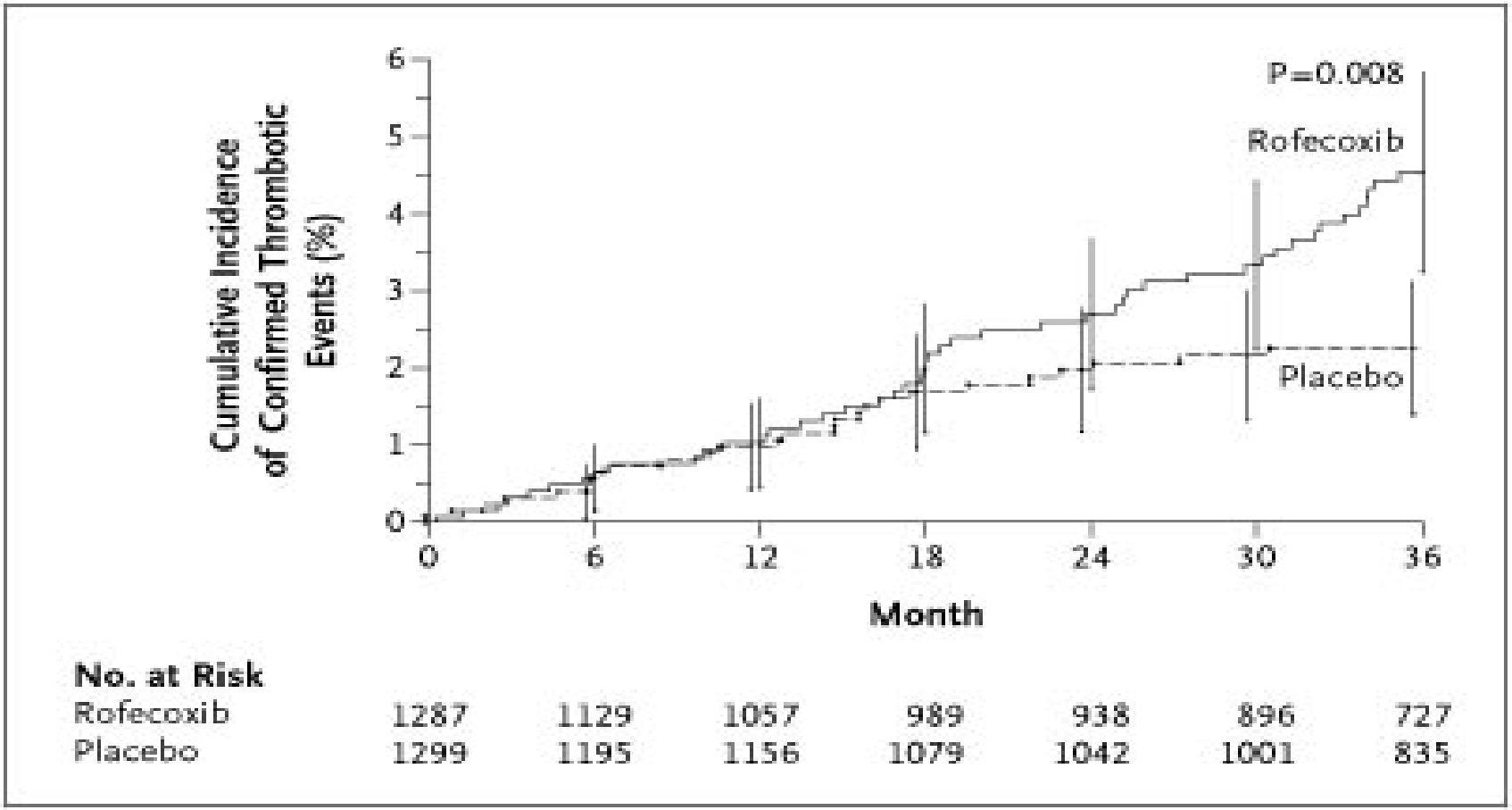
10 mg/kg infliximab

予測と実際の乖離の例②
TGN1412事件

- ●TeGenero社の開発したCD28 アゴニストモノクローナル抗体
- ●T細胞を活性化し、慢性関節リウマチ、B細胞性慢性リンパ性白血病治療薬として期待。
- ●品質、非臨床（サル反復投与を含む）試験では大きな問題が見られていなかった。
- ●2006年3月、英国で実施した健康成人対象Ｉ相試験で、８名中６名が多臓器不全に陥った。

予測と実際の乖離の例③

Kaplan-Meier Estimates of the Cumulative Incidence of Confirmed Serious Thrombotic Events



Bresalier et al., N Engl J Med 2005;352:1092-1102

誓いの碑
命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染
のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることの
ないよう医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重
ねていくことをここに銘記する
千数百名もの感染者を出した「薬害エイズ」事件
このような事件の発生を反省しこの碑を建立した
平成11年8月
厚生省

ヒト（自己・同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針等について

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

●副作用、不具合が発生した場合、医薬品での投与中止、医療機器での取りはずし等の対応が困難な場合が多い

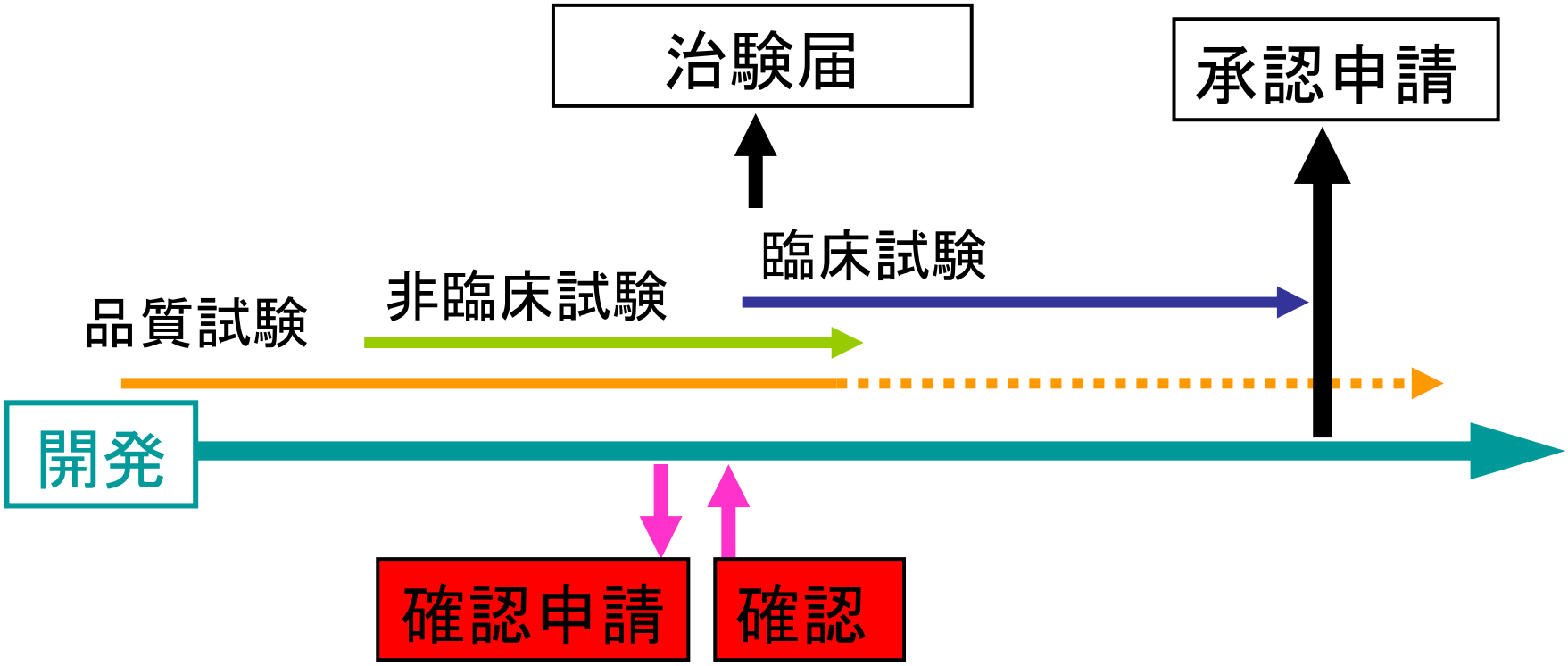
治験計画届を行う前に、製品の品質・安全性を確認する必要→ 確認申請

●「細胞・組織を利用した医療用具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開発に係る通知等

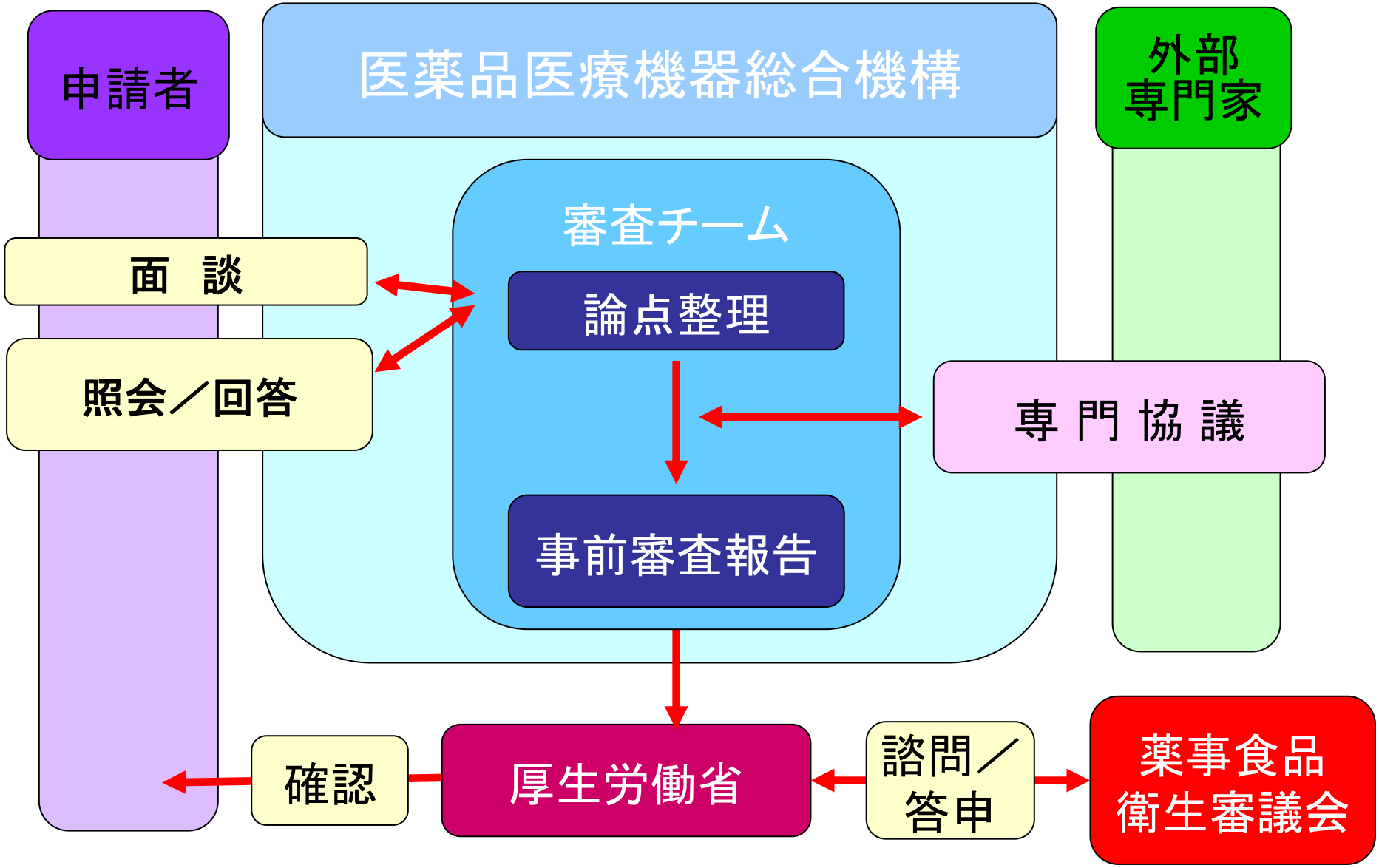
- 「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する考え方」平成12年12月26日付け医薬発第1314号（別添1）
- 「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」平成20年2月8日付け薬食発第0208003号
- 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて」平成20年3月12日付け事務連絡
- 「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」平成20年9月12日付け薬食発第0912006号
- 「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて」平成20年10月3日付け事務連絡

細胞・組織加工医薬品等の開発の流れ

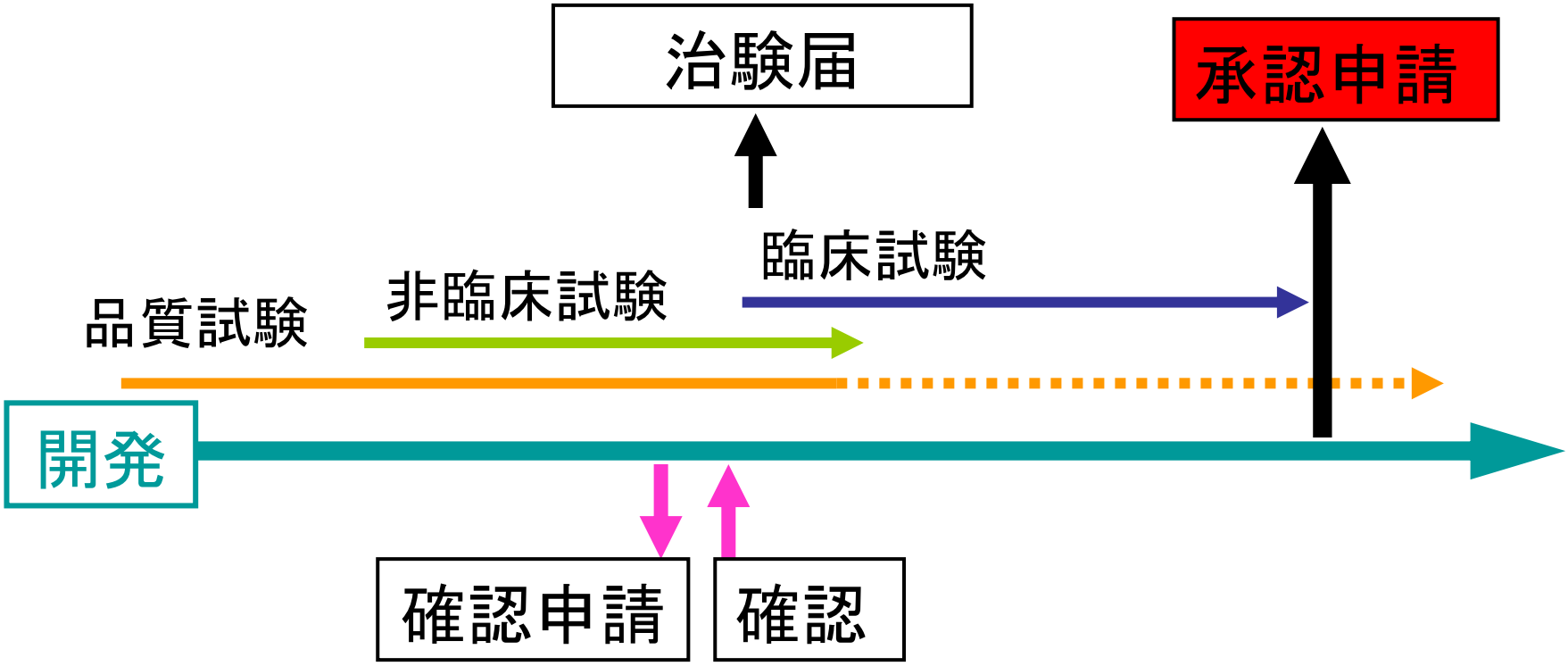


製品の品質・安全性等から治験届を行う
前にヒトへの投与の妥当性を評価

確認申請の審査プロセス

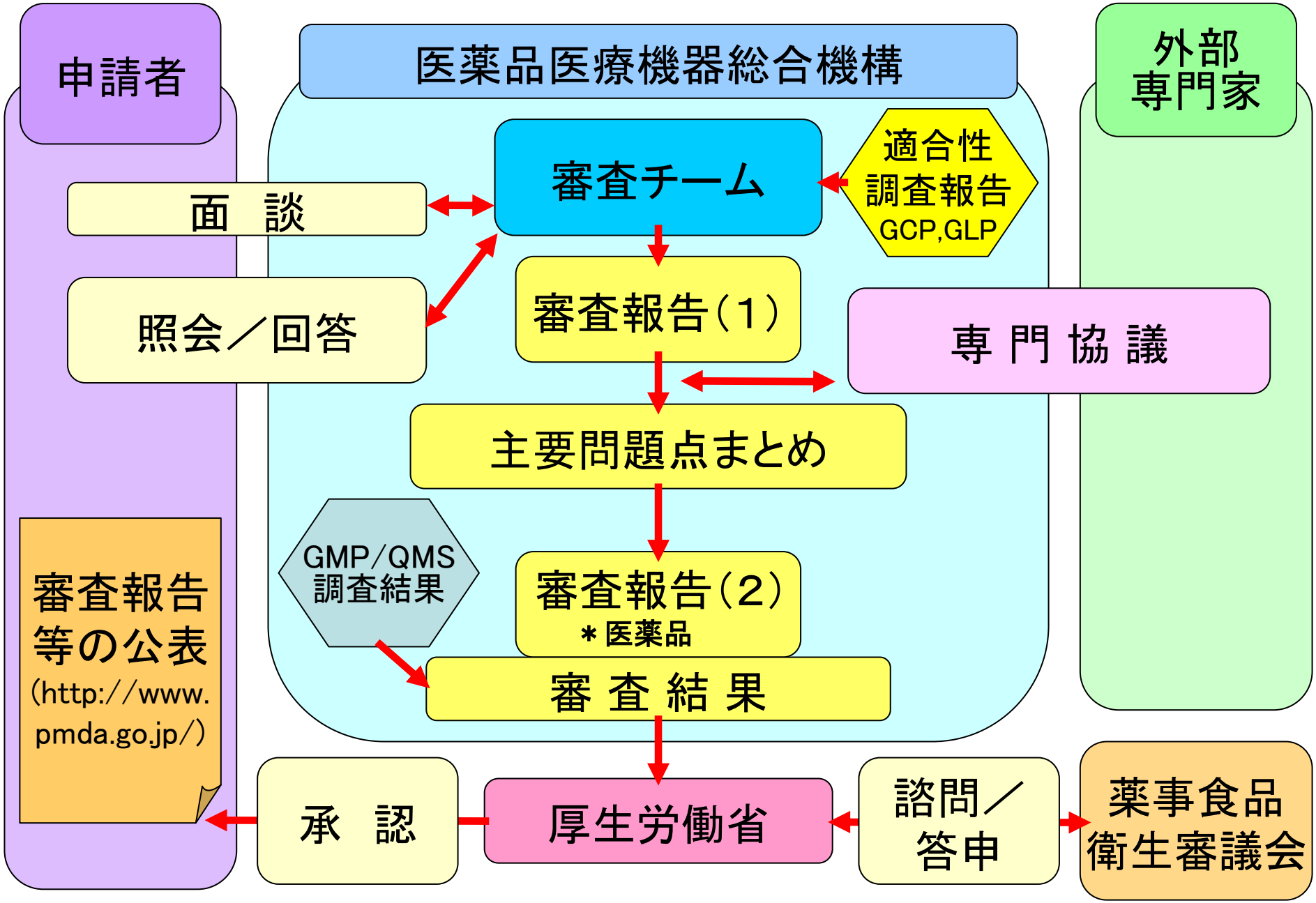


細胞・組織加工医薬品等の開発の流れ



製品の品質・安全性等から治験届を行う前にヒトへの投与の妥当性を評価

新医薬品・医療機器承認審査プロセス



チームによる審査業務

部　長

審査役

チーム主任

規格･安定性	薬理	動態	毒性	臨床	生物統計
薬学･理学･農学･工学			獣医学	医学	生物統計学

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

通知集 21ページ

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日付け薬食発第0208003号

同種細胞・組織を利用する場合と異なり、ドナー由来の感染症伝播リスクの違い等を踏まえ整理。

第1章　総則
　第1　目的
　第2　定義
第2章　製造方法
　第1　原材料と製造関連物質
　　1　目的とする細胞・組織
　　（1）生物学的機能等の特徴と選択理由
　　（2）ドナーの感染症に対する留意点
　　（3）細胞・組織の採取・保存・運搬
　　2　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
　　（1）細胞の培養を行う場合
　　（2）非細胞・組織成分と組み合わせる場合
　　（3）細胞に遺伝子工学的改変を加える場合
　第2　製造工程
　　1　ロット構成の有無とロットの規定
　　2　製造方法
　　3　加工した細胞の特性解析
　　4　最終製品の形態、包装
　　5　製造方法の恒常性
　　6　製造方法の変更
　第3　最終製品の品質管理
　　1　総論
　　2　最終製品の品質管理法
第3章　細胞・組織加工医薬品等の安定性
第4章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
第5章　細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
第6章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態
第7章　臨床試験

通知集 37ページ

ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るＱ＆Ａについて

平成20年3月12日付け事務連絡

- 本指針は誰が参考にすべきか。
- 自己と同種の2つの指針があるが、自己と同種の違いについて、特に留意すべき点は何か。
- 確認申請に必要なデータは、実際の生産での数値を必要とされるのか。
- 自己血清を使用する際の留意点は何か。
- ロット構成をするもの、しないものについて、具体例をあげてほしい。
- 細胞の生存率に目安はあるのか。
- 「製造工程由来不純物」とはどのようなものが想定されているのか。
- 製造工程由来不純物として、例えば、アルブミンや抗生物質については、どの程度の量が存在許容量と考えればよいのか。
- 「無菌試験及びマイコプラズマ否定試験」は、日本薬局方に従って実施するのか。
- 「エンドトキシン試験」の基準は何か。
- 臨床試験は比較臨床試験でなければならないか。

通知集 51ページ

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日付け薬食発第0912006号

自己細胞・組織を利用する場合と異なり、ドナー由来の感染症伝播等の可能性を踏まえ整理。

第1章　総則
　第1　目的
　第2　定義
第2章　製造方法
　第1　原材料と製造関連物質
　　1　目的とする細胞・組織
　　（1）起源及び由来、選択理由
　　（2）原材料となる細胞・組織の特性と適格性
　　（3）ドナーに関する記録
　　（4）細胞・組織の採取・保存・運搬
　　2　目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質
　第2　製造工程
　　1　ロット構成の有無とロットの規定
　　2　製造方法
　　（5）株化細胞の樹立と使用
　　3　加工した細胞の特性解析
　　4　最終製品の形態、包装
　　5　製造方法の恒常性
　　6　製造方法の変更
　第3　最終製品の品質管理
　　1　総論
　　2　最終製品の品質管理法
第3章　細胞・組織加工医薬品等の安定性
第4章　細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験
第5章　細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験
第6章　細胞・組織加工医薬品等の体内動態
第7章　臨床試験

通知集 67ページ

ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るＱ＆Ａについて

平成20年10月3日付け事務連絡

- 免疫適合性を考慮するとはどういう趣旨か。
- 「…パルボウイルスB19感染症については、診断及び検査（血清学的試験や核酸増幅法等）により否定すること」としているが、陽性率が高い当該感染症について陰性であることを必要条件にするとドナーとなりえる対象者があまりにも少なくなってしまうのではないか。
- 採取者及び採取医療機関等の適格性、ドナーに対する説明及び同意の基本的考え方等について、指針で明示されていないがどのように考えたらよいか。
- 株化細胞とは何か。
- 「遺伝的背景を理解したうえで」の意味とは具体的にどういうことか。
- 腫瘍形成及びがん化の可能性について考慮し明らかにすることとされているが、どのようにすれば良いのか。

関連する通知等①

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）

関連する通知等②

●「生物由来原料基準」平成15年厚生労働省告示第210号
医薬品・医療機器等に使用される人その他の生物に由来する原料または材料（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
- 「生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について」平成15年5月20日付け医薬発第0520001号

●ウシに関する通知は多数あり。

●生物学的安全性試験
- 「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号
- 「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料」平成15年3月19日付け事務連絡 医療機器審査No.36

●GMP, QMS
- 「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」平成20年3月27日付け薬食監麻発第0327025号

関連する通知等③
（ICH品質ガイドライン）

- Q6B（平成13年5月1日付け医薬審発第571号）：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）の規格及び試験方法の設定について

- Q5A（平成12年2月22日付け医薬審第329号）：ヒトまた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について

- Q5D（平成10年1月6日付け医薬審第3号）：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）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析について

- Q5E（平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号）：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）製造工程変更にともなう同等性/同質性評価について

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

疫学研究、臨床研究、治験の関係

疫学研究
・明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究 →疫学研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（臨床研究にも）

臨床研究
・ヒトを対象とする介入試験（薬品、機器、手術手技 etc.）
・ヒトを対象とする観察研究（疫学研究を除く）
→臨床研究に関する倫理指針

遺伝子治療臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

治験・・・薬事法下の医薬品/医療機器承認申請データ収集
- 企業主導、医師主導
- GCP準拠→データの信頼性保証と被験者保護

http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html

治験と臨床研究

企業

1. 基礎研究
2. 非臨床試験
3. 確認申請
4. 確認
5. 治験届
6. ***治験***
7. 承認申請
8. 薬事承認

↓

実用化

大学・研究機関

1. 基礎研究
2. 非臨床試験
3. 確認申請
4. 確認
5. ***治験届***

医師主導治験

大学・研究機関

1. 基礎研究
2. 非臨床試験
3. 計画書提出
4. 意見
5. 許可

臨床研究

添付資料

・GCP等
・原資料アクセス
・信頼性調査対象

参考資料

高度医療経由という選択肢があるが・・・

・薬事法
・被害救済制度

治験について

●「治験」とは？ 薬事法第2条第16項
承認申請において提出すべき資料のうち、臨床試験の使用成績に関する資料の収集を目的とする試験

● 30日調査 薬事法第80条の2第3項
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。

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>

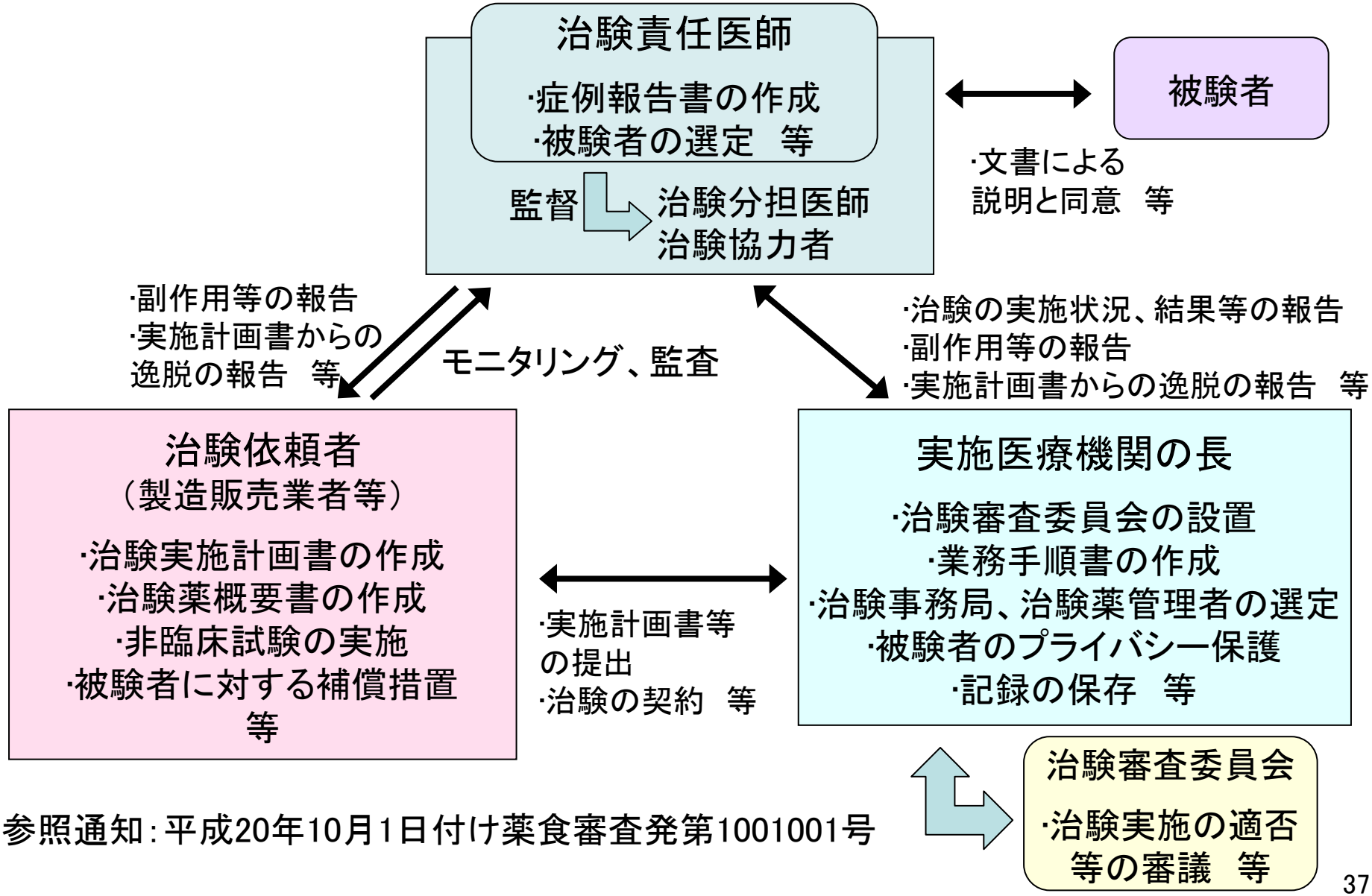
被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

- 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

治験の実施体制①

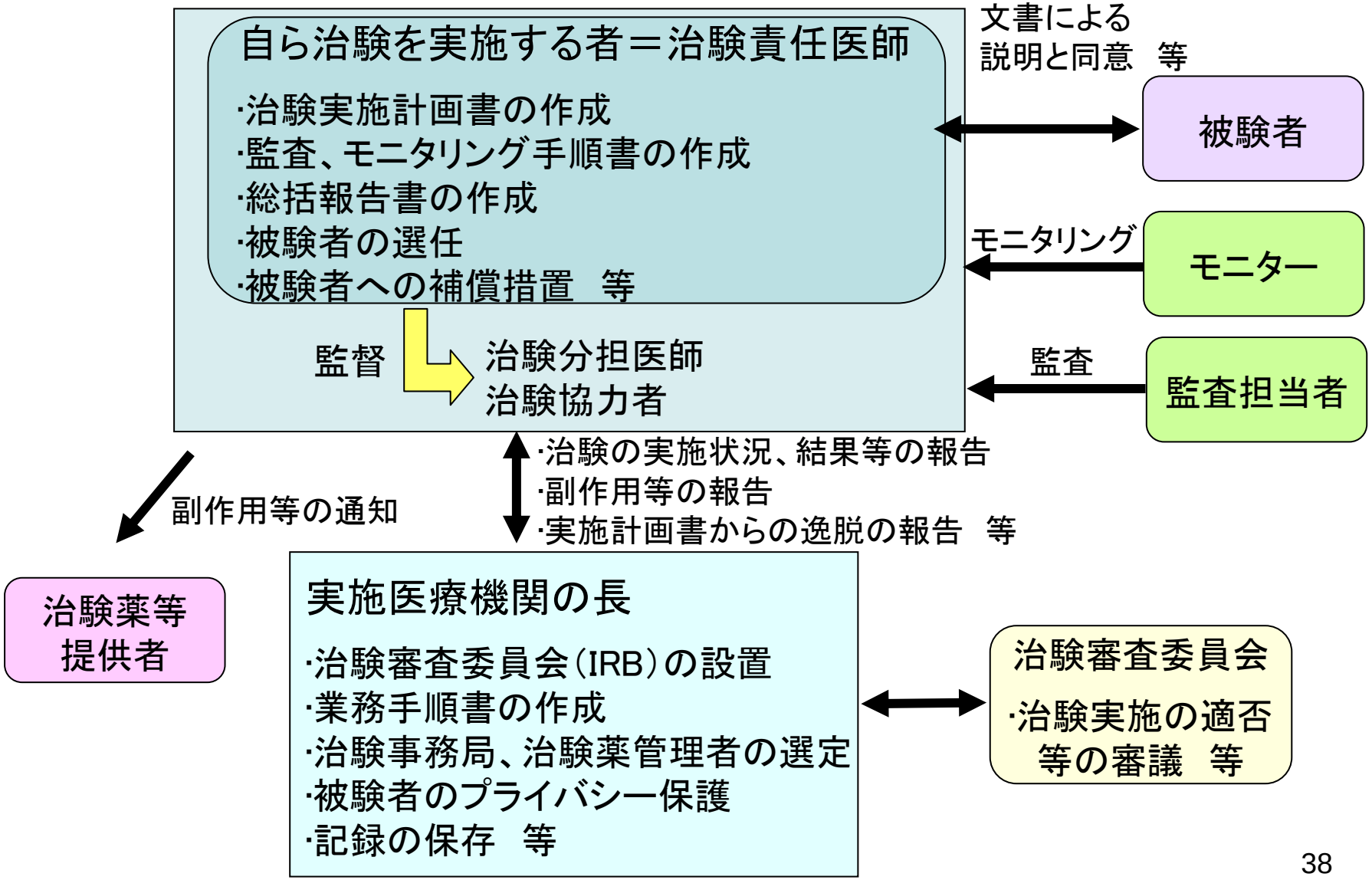
（依頼する治験の場合）



参照通知：平成20年10月1日付け薬食審査発第1001001号

治験の実施体制②

（医師主導治験の場合）



参照通知：平成20年10月1日付け薬食審査発第1001001号

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

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、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）

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

細胞・組織加工製品の開発の考え方 例①

- 製品の持つリスクに見合うベネフィットが期待できる適切な対象疾患を設定する
  - 既存治療法が無い、あるいは治療効果が高くない疾患等
  - 生命に影響する、あるいは重篤な障害が残る疾患等
- 使用経験を通して、品質、有効性、安全性の情報が蓄積してから対象疾患の拡大を検討する

細胞・組織加工製品の開発の考え方 例②

●患者数が少ない疾患では必要な医薬品・医療機器であっても採算がとれず、開発が困難

→研究開発の助成制度

●希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器（オーファン）の指定

- 薬事法第77条の2
- 平成5年8月25日付け薬発第725号厚生省薬務局長通知
- 医薬基盤研究所ホームページ
  http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan.html

希少疾病用医薬品・医療機器（オーファン）

平成5年8月25日付け薬発第725号

●指定の基準

- 我が国における対象患者数が5万人未満であること。
- 医療上、特にその必要性が高いこと（代替する適切な医薬品等や治療法がないこと，又は既存の医薬品等と比較して著しく有効性若しくは安全性が高いものをいう）。
- 開発の可能性が高いこと（当該医薬品等を使用する理論的根拠及び開発計画の妥当性が高いことをいう）。

●助成金の交付、税制上の措置、指導・助言、優先審査の実施、再審査期間の延長

指定についてはPMDAが事前評価を行います。

優先審査

薬事法第14条第7項

厚生労働大臣は、第1項の承認の申請に係る医薬品又は医療機器が、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器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であるときは、当該医薬品又は医療機器についての第2項第3号の規定による審査又は前項の規定による調査を、他の医薬品又は医療機器の審査又は調査に優先して行うことができる。

優先審査の取扱について

希少疾病用医薬品等以外についての適用の可否

⑴ 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)

イ 病気の進行が不可逆的で，日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

⑵ 医療上の有用性

ア 既存の治療法，予防法若しくは診断法がない

イ 有効性，安全性，肉体的・精神的な患者負担の観点から，医療上の有用性が既存の治療法，予防法若しくは診断法より優れている

平成16年2月27日付け薬食審査発第0227016号

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

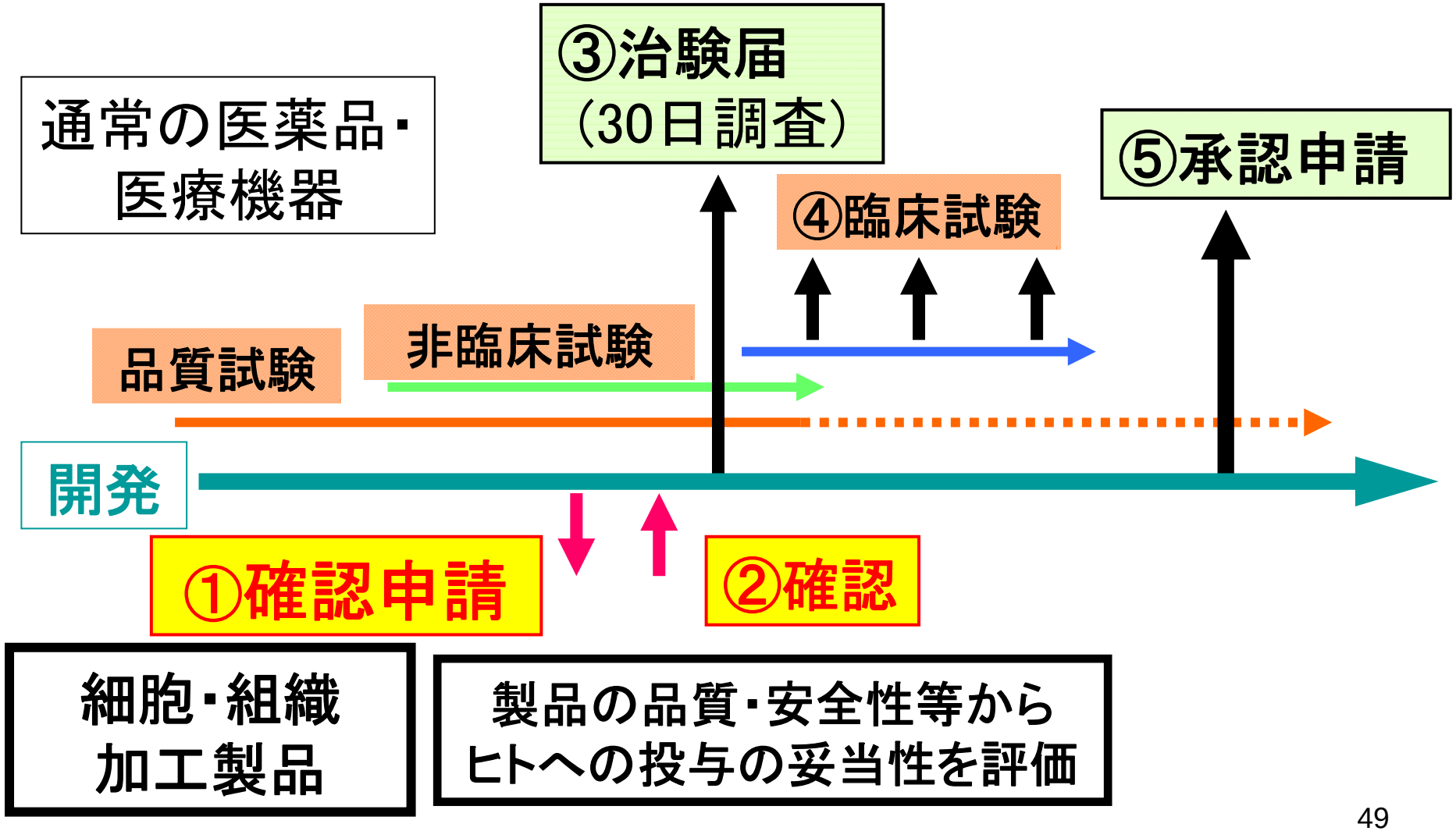
- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

確認申請

確認申請


通常の医薬品・
医療機器
③治験届
（30日調査）
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・組織
加工製品
製品の品質・安全性等から
ヒトへの投与の妥当性を評価

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）

「確認申請書の記載要領」通知発出準備中

●「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

確認申請書

品目の名称	自家培養〇〇
製造所　名称	〇〇社
所在地	△県〇市・・・
起源又は発見の経緯及び外国等における使用状況	別紙1のとおり
製造方法	別紙2のとおり
最終製品の品質管理	別紙3のとおり
細胞・組織加工医薬品等の安定性	別紙4のとおり
細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験	別紙5のとおり
細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	別紙6のとおり
細胞・組織加工医薬品等の体内動態	別紙7のとおり
臨床試験	別紙8のとおり
備考	0x−xxxx−xxxxx

（注意）
1．用紙の大きさは日本工業規格A4とすること。
2．字は墨、インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
3．記載欄に記載事項の全てを記載できないときは、その欄に「別紙のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
4．備考欄に当該申請にかかる連絡先の電話・FAX番号を記載すること

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）様式1より

確認申請書の資料構成

●別紙（確認申請書各項の具体的説明）

指針への適合性確認に必要な事項について試験データ、参考資料等を引用して具体的に説明した資料

●添付資料

申請書（別紙）に記載した事項の根拠となる試験報告書等の資料

●参考資料

別紙と添付資料内容の説明のために引用する文献の写しその他の資料

<u>別紙、添付資料、参考資料は別冊としてください</u>

治験届

治験届

薬事法第80条の2第2項

治験(厚生労働省令で定める薬物又は機械器具等を対象とするものに限る。以下この項において同じ。)の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。ただし、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等を使用することが緊急やむを得ない場合として厚生労働省令で定める場合には、当該治験を開始した日から三十日以内に、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出たときは、この限りでない。

治験届に必要な資料

●必要な資料

- 当該治験の依頼（実施）を科学的に正当と判断した理由を記した文書
- 治験実施計画書
- インフォームド・コンセントに用いられる説明文書及び同意文書
- 症例報告書の見本
- 最新の治験薬又は治験機器概要書
- 医師主導治験では、これらの他、治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の承諾書等

平成20年8月15日付け薬食審査発第0815005号、平成20年8月15日付け薬食審査発第0815001号、平成21年4月1日付け薬食機発第0401001号

初回調査のポイント

当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行う（薬事法第80条の2、第3項）

- ●主として安全性、倫理面の観点から調査
- ●プロトコールの妥当性は評価しない

治験のプロトコールやデザインの妥当性について、PMDAの意見を求める場合は対面助言をご利用下さい

承認申請

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

医薬品製造販売承認申請書

薬事法施行規則第38条

- 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

薬事法施行規則第38条

- ●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

●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：

添付する資料な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

添付資料の構成（医薬品）

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

承認申請様式の国際調和（医薬品）

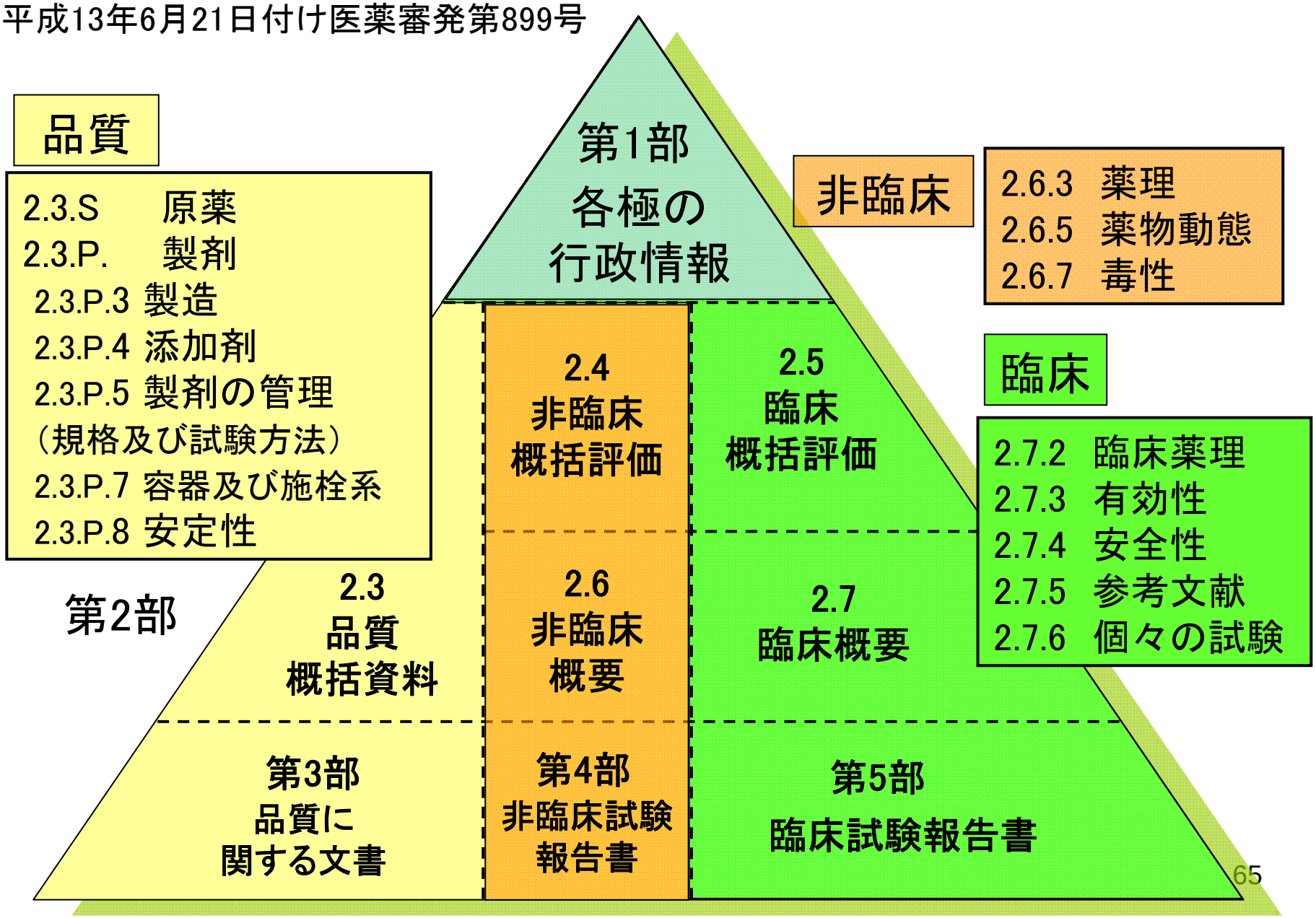
ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
（日米EU医薬品規制調和国際会議）
目的：新薬承認審査の基準を国際的に統一
医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化

↓

CTD（Common Technical Document ）
平成13年7月より日米EU3極で同時スタート

CTDの構成

平成13年6月21日付け医薬審発第899号



添付資料の構成（医療機器）

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

承認申請様式の国際調和（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に取り組む

●STED（Summary Technical Documentation）
・・・医療機器承認申請の添付資料概要の構成

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

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

細胞・組織加工医薬品等の承認申請資料作成について

通常の医薬品・医療機器と資料項目が合致しない部分などについては、なぜその項目の資料が不要と判断したかを科学的に十分説明することで省略できる場合があります。
（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）

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。

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

審査における評価ポイント

- 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

○細胞・組織加工医薬品等はバラエティーに富むため、
品目の特性に応じて個別に検討することが必要。

細胞組織製品に特徴的なリスクと品質評価が重要な理由（例）

① 生きている細胞を対象としているため、滅菌が困難

② 目的細胞の純化が困難で製品中に目的外細胞が混入する恐れ

③ 培養により細胞の特性が変化する可能性

④ 培養により細胞が形質転換する可能性

⑤ 製造工程で多様な生物由来原材料を使用することから、不純物のコントロールが困難

⑥ 品質特性（細胞の特性、純度、無菌性等）と有効性・安全性の関係が深い

品質評価

～原材料から最終製品まで～

原材料
↓
製造工程
↓
中間体
↓
製造工程
↓
最終製品

評価段階	評価内容	規制
原材料	・ドナースクリーニング ・動物の飼育管理 ・ウイルス試験等の原材料受け入れ規格 ・セルバンクの解析・管理試験等	生物由来原料基準、ICH Q5A、Q5B、Q5D、ヒト動物通知、ウシ通知　等
製造工程	・感染性因子不活化・除去工程 ・工程処理条件 ・工程管理	ICH Q5A、Q6B 、ヒト動物通知　等
中間体・最終製品	・感染性因子検出試験 ・規格及び試験方法 ・品質恒常性	ICH Q5A 、Q5C、Q6B 等

感染性因子混入リスク、品質恒常性の担保の確認が重要！

生物由来原料の危険性を示す健康被害事件の例

- HIV事件：
  米国で採血された血液を原料として製造された非加熱の血液凝固因子製剤の投与によりHIV感染

- CJD事件：
  ドイツから輸入されたヒト乾燥硬膜の移植を受けた患者がクロイツフェルトヤコブ病を発症。製造及び品質の管理に問題があった。

- フィブリノゲン製剤・C型肝炎事件：
  出血傾向に対し投与されたフィブリノゲン製剤などからC型肝炎に感染。

生命に関わるような、ベネフィットとリスクの判断において、リスクの許容範囲が大きいと思われる製品であっても、感染性因子に対しては十分な安全対策が求められることとなった。

製造管理及び品質管理の重要性

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 ）

安全性の評価ポイント（例）
＝想定されるリスクの洗い出し

たとえば・・・

●品質の恒常性

➡ 原材料の品質、製造工程のバリデーション、品質管理試験

●感染性物質の混入

➡ 細菌、ウイルス、プリオンのリスクコントロール

●不純物の混入

➡ 原材料、製造工程、規格によるコントロール

●副作用・不具合の可能性

➡ 臨床試験、非臨床動物試験、*in vitro*試験、品質管理試験、類似品の使用実績など

有効性の評価ポイント（例）
＝期待されるベネフィット

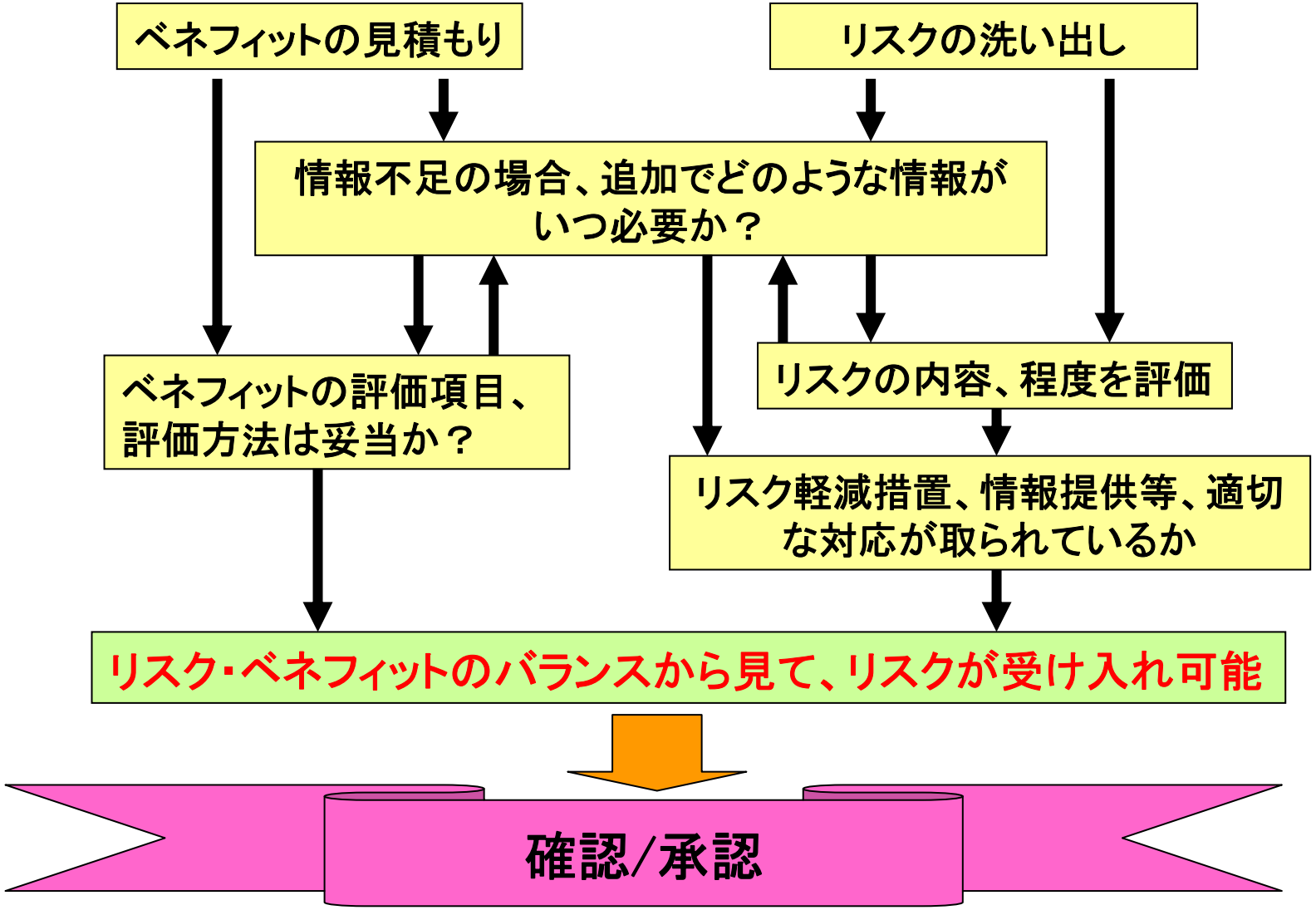
たとえば

- 対象疾患の妥当性
- 効果の程度
- 効果の持続期間
- 移植細胞の局在性

臨床試験データ、動物試験データ、*in vitro*試験データ、臨床研究の実績、類似品の使用実績など

リスク・ベネフィット評価

提出された資料から、その製品に期待される有効性・安全性を評価



確認申請と承認申請の審査

●確認申請

- 目的は、細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保（906号通知）
- 品質の評価を中心に、期待される有効性と安全性についてリスク・ベネフィットを検討
- 必要なデータの質・量は確認申請段階と承認申請段階では異なる（ヒト自己・同種指針）

●承認申請

- 臨床試験成績を含め、品質、安全性及び有効性を評価

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

資料作成のチェックポイント　例①
−製品の臨床上の位置づけに関する情報−

- 対象患者は明確に示されているか
- 効能・効果は明確に示されているか
- 用法・用量や使用方法は明確か
- 既存治療法との比較等、臨床上の位置づけが明確に示されているか

品目としての基本的情報。
確認申請段階では決まらない情報もあるが、リスク・ベネフィットの検討のために必要な情報。

資料作成のチェックポイント　例②

−製品の品質特性・品質管理に関する情報−

- 具体的な製造方法は記載されているか
- 使用する原材料（培地・試薬・試液・器具等）は具体的に記載されているか
- 原材料の規格・品質管理方法は明確に示されているか
- 生物由来原料の感染性物質混入への対処は明確か
- 品質管理試験の設定理由、具体的な試験方法は示されているか
- 品質管理試験の判定基準や規格値、規格値設定の根拠は示されているか

開発段階で、有効性・安全性を担保する品質指標・品質管理基準を設定することが困難な場合には、今後、どのような情報を収集し、品質管理を改善するのかを示すことが必要。

資料作成のチェックポイント　例③
−データの背景に関する情報−

- 申請内容の根拠となる具体的なデータ、文献等は明確に示されているか
- データに基づく記載なのか、推測や期待なのか
- データの背景となる試験条件は明確に示されているか
- データの信頼性の裏付けは

その情報の信頼性・客観性の程度、数値の持つ意味（有効性、安全性との関係）、評価できる範囲と限界を知るために必須の情報。

適切な資料作成の重要性

適切な資料が提出されないと･･･

●審査時間

同じ製品でも審査時間が大きく違う

●確認･承認の可否

たとえ有用な製品でも、その客観的な評価が困難。確認や承認に至らない可能性も。

適切な資料を作成することは、単なる手続きや形式上のものではなく、大変重要な意味がある

公開される資料①

議事録等（確認申請、承認申請）

例えば、

- 薬事分科会
- 生物由来技術部会
- 医療機器・体外診断薬部会
- 医薬品第一、第二部会

厚生労働省HP
http://www.mhlw.go.jp/shingi/index.html#yakuji

公開される資料②

承認された製品については

（知的所有権に係る部分はマスク）

- 審査報告書
  - 提出された資料の概略
  - 審査の概略
- 承認申請添付資料概要

細胞・組織加工医薬品等については、平成19年10月に承認された自家培養表皮「ジェイス」の審査報告書が公開。

http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/nmd-index.html

薬事法に基づく細胞・組織加工医薬品等の開発

①基礎編

- 関連薬事法規制と審査プロセス
- 品質と非臨床試験の考え方
  ～ヒト（自己・同種）指針を中心に～
- 臨床試験（治験）の考え方

②実践編

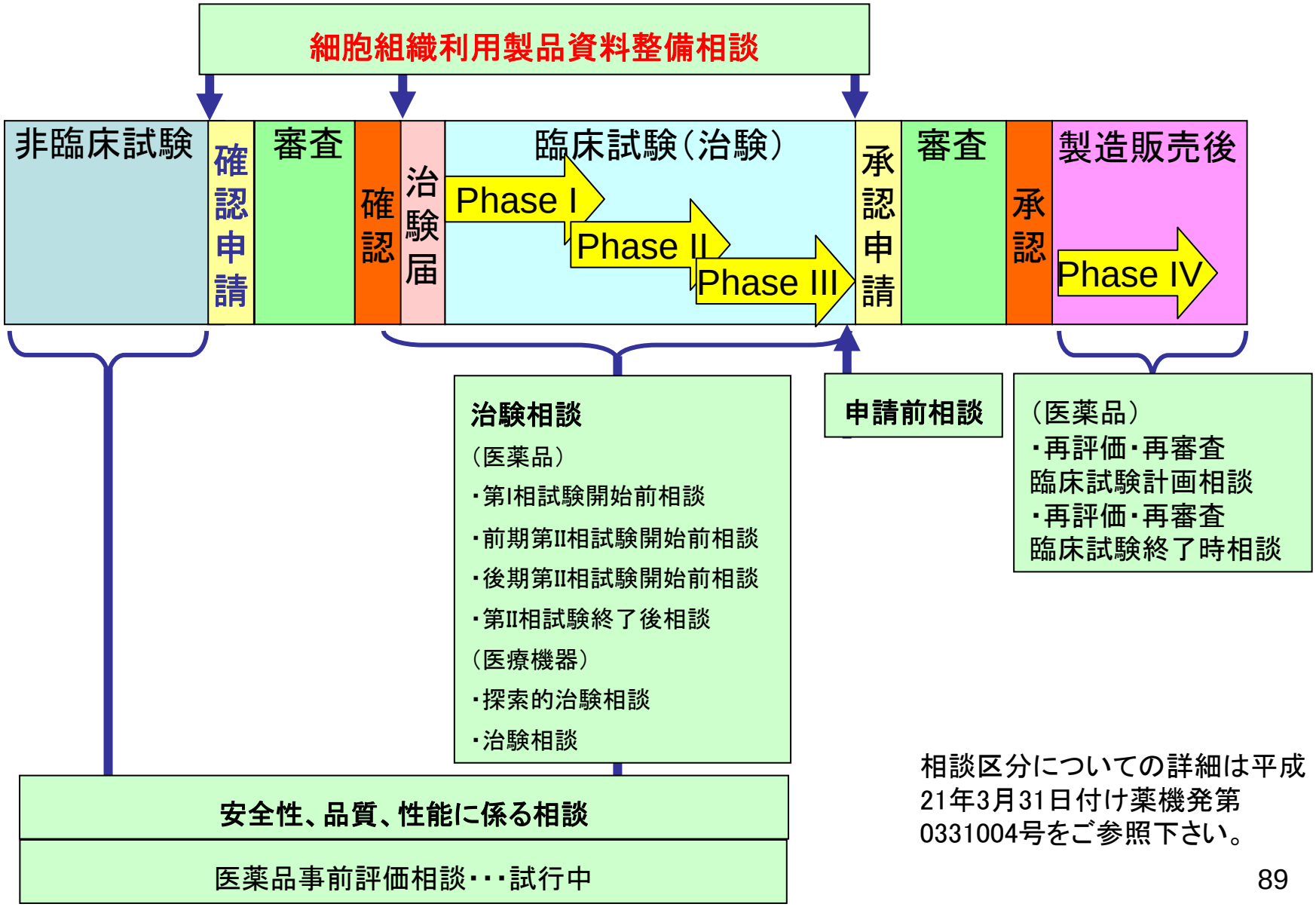
- 細胞・組織加工製品の開発の考え方
- 確認申請、治験届、承認申請の資料構成
- 審査ポイント
- 審査資料の作成ポイント
- 対面助言について

PMDAの相談制度について

- 対面助言（治験、申請、品質・安全性など）
  - データの評価を伴う案件の相談（詳しくは後述）
- 事前面談
  - 対面助言を円滑に行うための面談
  - 個別の申請品目に関わらない薬事法の説明（機器の場合）
- 簡易相談
  - （医療機器）個別の申請品目に係る相談で承認申請データの評価を伴わない簡易な相談 ・・・一変への該当性など
  - （医薬品）記載整備、MFに関する内容

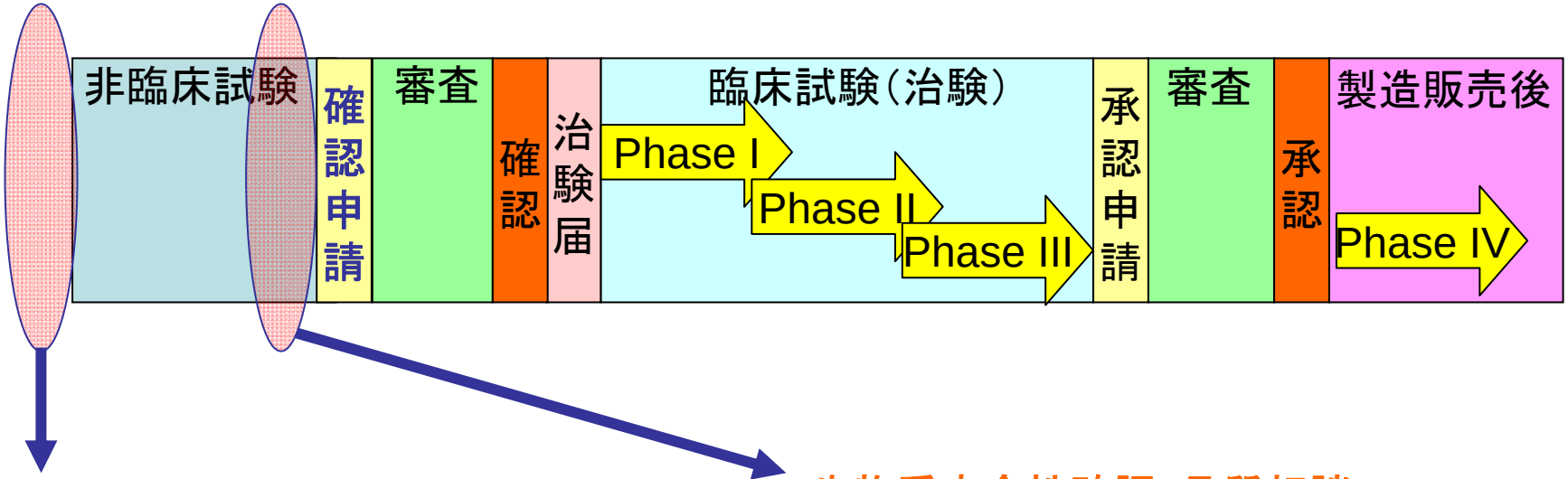
PMDA HP：http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html
および平成21年3月31日付け薬機発第0331004号をご参照下さい。

開発における主な対面助言の位置



相談区分についての詳細は平成21年3月31日付け薬機発第0331004号をご参照下さい。

対面助言利用の例①



開発前相談

相談内容の定義

既承認品目及び関連製品の市場調査、文献検索等による情報を基に申請に際し求められる資料の**概念的な要求事項**について、指導及び助言を行うもの。

生物系安全性確認・品質相談

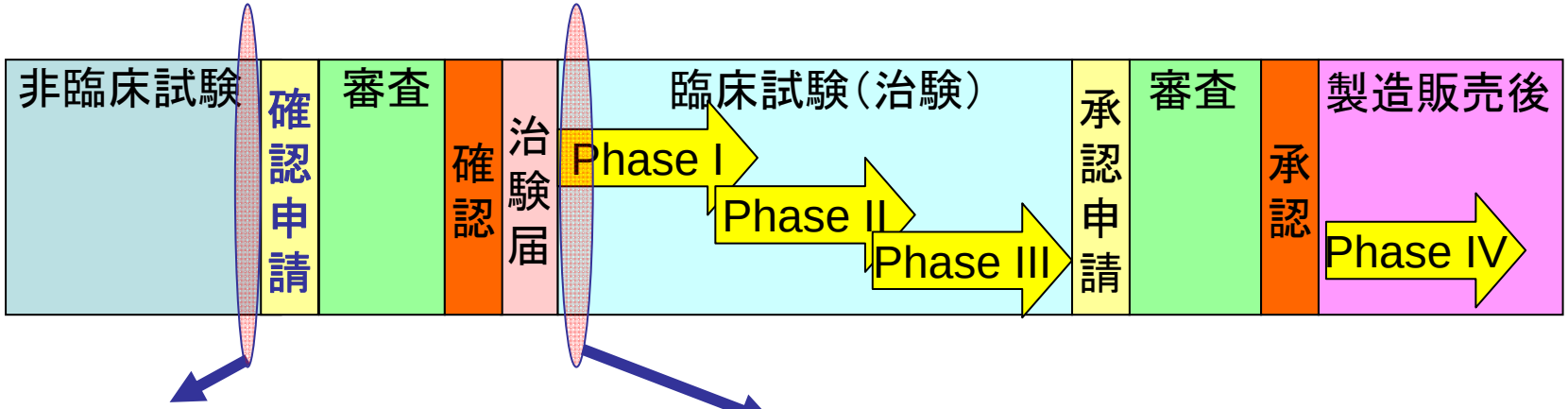
相談内容の定義

医療機器及び使用した原材料の生物由来原料基準への適合性や、ウイルス・プリオン等、感染性物質に対する安全性及び品質に関し相談を受け指導及び助言を行うもの。

例えば・・・

・ウイルス確認試験の妥当性

対面助言利用の例②



細胞・組織利用製品資料整備相談

相談内容の定義

確認申請、治験計画の届出又は承認申請等に際し、添付すべき資料の作成を円滑に行うことができるよう指導及び助言を行うもの。

例えば・・・

・申請資料の充足性に係る形式的なチェック

・各試験項目における試験条件、試験結果等の記載の充足性

治験相談

相談内容の定義

相談申込までに得られている品質、安全性試験、外国における使用状況及び類似医療機器の情報に基づき、ピボタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。

例えば・・・

・適応、対象疾患の選択

・ピボタル試験における比較対象、エンドポイントの設定、結果の統計処理方法

対面助言までの標準的な流れ（機器の場合）

事前面談	相談内容の打合わせ
↓	
相談仮申込み	
↓	
日程調整（実施日の連絡）	**相談時期の調整（約2ヶ月後）**
↓	
相談申込み	相談正式申込みと手数料の振込
↓	
（事前面談）	必要に応じ相談資料等について打合せ
↓	
資料搬入（3週前の月曜日）	
↓	
資料・相談に関する事前照会・回答	相談時間有効活用のための論点整理
↓	
対面助言	
↓	
相談記録の作成	相談者へ内容の確認後、記録確定
↓	
相談記録の伝達	

事前面談について

●目的と内容
- 対面助言を円滑に進めるための相談項目の整理、相談事項の設定方法、提出資料等の打合せを実施。
- 個別の申請品目に関わらない薬事法の説明等（機器）
- 時間は30分以内（機器）、20分（医薬品）、10分（薬事説明）
- 無料

●データの評価及び記録作成等は治験相談にて行い、事前面談では行いません。

●問題点や疑問点など、相談事項に関する情報を整理した上で面談いただくと、有意義な打合せとなると考えます（事前面談の資料は数ページ程度の簡易なもので結構です）。

積極的なご利用を！

対面助言のための資料構成

相談の概要

相談事項とその背景についての簡潔な説明

当該品目に関する基本的な情報

品目概要や適用疾患に関する情報など

相談事項の内容に関する資料

試験プロトコールや試験データなど

その他参考となる資料

引用文献コピーなど

＊必要となる資料は、製品の特性や相談内容よって異なりますので、詳細については事前面談にてご相談ください。

対面助言の資料例①

医療機器治験相談の一例

相談事項：治験プロトコールの妥当性について

- 当該疾病と既存療法について

  （推定患者数とその自然予後、既存治療法とその予後および問題点。類似医療機器との比較表）

- 既存治療法と比較した際の治験機器の予想されるメリット・デメリット
- 治験医療機器概要書
- 治験プロトコール案

  （試験目的、評価項目、選択除外基準、症例数など、およびその設定根拠）

- 患者用説明文書案
- 安全性試験一覧表
- 国内臨床研究成績（参考）
- 海外臨床試験成績（参考）
- 関係論文
- 過去の対面助言記録

対面助言の資料例②

生物系医療機器品質相談の一例

相談事項：生物由来原料の感染性物質に対する安全性確保の方法の妥当性について

- 製品概要
- 生物由来原材料に関する資料
  - ✓ ウシ由来成分：使用部位、原産国、飼育・と蓄の状況、トレーサビリティ体制、製造工程における交叉汚染防止策など
  - ✓ ヒト血漿：採血施設、ドナースクリーニング、ウイルス検査など
  - ✓ 感染性因子の不活化・除去工程とそれに対するウイルスバリデーション試験（成績）
- 参考文献

ベンチャー企業支援相談制度

- 対象者：
  新たな技術に関する研究開発及びその事業化を行っている一定の要件を満たすベンチャー企業
- 相談内容：
  ① 薬事規制の仕組みについて
  薬事法制度（確認申請、治験、承認申請等）に関する概略説明、製品開発にあたり参考とすべき基本的な法令・通知や機構が公表している資料の提示等
  ②一般的に承認申請に必要となる資料及び対応するガイドライン等に関すること

※次の相談内容については、本相談制度では対応しておりません

・ データの評価が必要なもの （→対面助言）、未承認医薬品、医療機器の提供等に係る薬事法上の取扱い、「臨床研究に関する倫理指針」等の運用に関すること等

PMDA HP：http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/venture.html
および平成21年1月26日付け薬機発第0126031号をご参照下さい。

良い製品をより早く開発するには

●成功のための開発戦略

- **臨床上の位置づけに基づく開発**
  ・・・「医師の判断で臨機応変に使用」では承認できません
- **原材料の安全性確認に基づく開発**
  ・・・生物由来原材料のウイルス不活化/除去を把握していますか？
- **製造工程や品質管理について一貫性のある開発**
  ・・・製造プロトコルを変更するなら同等性/同質性を考慮してください
- **非臨床試験の目的を理解した開発**
  ・・・有効性/安全性の裏付けとなるデータをとりましょう
- **妥当な治験プロトコルに基づく開発**
  ・・・選択基準、評価方法等の設定根拠はしっかりしていますか？

開発失敗は時間とお金と労力が無駄になり、
良い製品を待っている患者にとっても不幸です

PMDAにご相談下さい

医薬品医療機器総合機構の使命

―より有効でより安全な医薬品・医療機器

をより早く国民に提供する―

審査・調査

安全対策

健康被害の救済

99

Thank you for your attention.

ご静聴ありがとうございました

Pmda

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

本日はここまで
お疲れ様でした

お願い

本日の講習会に関するご感想や、薬事法下での細胞・組織加工製品の開発に関するご質問を、7月21日（火）までに以下メールアドレスまでお寄せ下さい。

saisei@pmda.go.jp

8月20日（木）の講習会後半にて、代表的なご質問について、回答を行う予定です。