再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会
第2部（講習会後半）

平成21年8月20日

本日の内容

- 薬事法規制概論
- 頂いた質問への回答
- 意見交換会

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･･･以降の説明では便宜上それぞれ「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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

薬事に関する法規制体系

法律: 薬事法　昭和35年8月1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
  → 生物由来製品の制度整備（H15）

薬事法の目的とPMDAの業務

薬事法第1条（抜粋）

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，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.）

頂いたご質問への回答１

Q：製品や製造に用いるデバイス等が薬事法の規制対象であるか、また、製品が細胞・組織加工製品の規制対象であるかを知りたい

A：製品の製造及び製造販売を業として行う場合は薬事法の対象となる可能性が高いと考えます。製造過程で使用するデバイス等の医療機器への該当性や承認の要否については、その使用方法や使用目的も関連します。薬事法規制の適用については、厚労省医薬食品局監視指導麻薬対策課によって個別に判断されますので、適宜ご相談願います。また、薬事法の規制対象となる製品への、ヒト自己指針・ヒト同種指針の適用については、同局審査管理課・医療機器審査管理室に、ご相談願います。

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

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。）

医薬品の種類

- 医療用医薬品：医師若しくは歯科医師によって使用・処方・使用指示される医薬品。処方せん医薬品と処方せん医薬品以外の医療用医薬品があるが薬局においては、処方せんに基づく交付が原則
- 一般用医薬品：医療用医薬品以外の医薬品。

医療機器とは①

「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

3　医療用消毒器

…

医療用品

1　エックス線フィルム

2　縫合糸

…

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

…

動物専用医療機器

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**		

頂いたご質問への回答 2

Q：製品が医薬品であるか医療機器であるかの判断基準を知りたい

A：製品ごとの個別判断となりますので厚労省監麻課にご相談願います。

頂いたご質問への回答 3

Q：医薬品又は医療機器としての薬事申請上及び製造販売上の留意点の違い

A：申請書及び添付資料の構成の違いについては講習会前半にて説明させていただきました。製造販売に係る相違点については本日の講習会で、その一部を説明させていただきますが、医薬品、医療機器のいずれであっても、求められる科学的な要件について本質的な違いはありません。

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

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）

●海外に拠点を持つ者が日本に医薬品や医療機器を輸出する場合について、製造販売業の許可を直接取らずに承認を得ることができる制度もあります（薬事法第19条の2 ）

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。
- 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。
- 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！

製造販売業の許可

厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、業として、医薬品・医療機器の製造販売をしてはなりません。（薬事法第12条より）

承認と業許可の簡単な整理：

- 製品（モノ）に対し→承認
- 業（ヒトの行い）に対し→許可

承認されたモノだけを、許可を受けたヒトだけが製造販売することができる

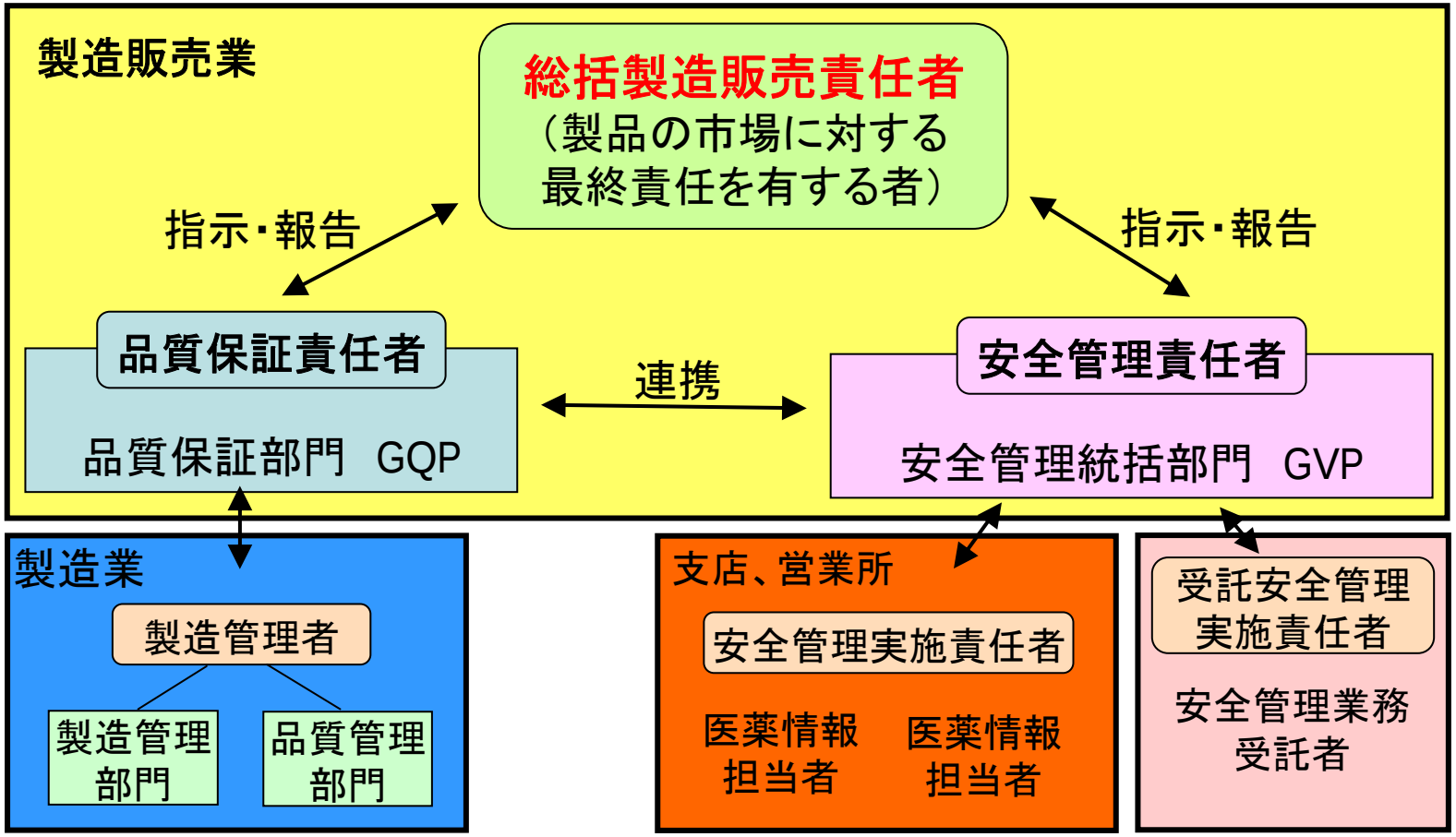
製造販売業許可の要件と責任体制

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

製造業の許可、外国製造業者の認定

製造業の許可

製造業の許可を受けた者でなければ、業として医薬品・医療機器の製造をしてはならない。（薬事法第13条より）

外国製造業者の認定

本邦に輸出される医薬品・医療機器を外国で製造しようとする者（外国製造業者）は、厚生労働大臣の認定を受けること。（薬事法第13条の3より）

医薬品・医療機器は、製造についても業許可（認定）が必要です。

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

製造販売業者等に求められる対応①

●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）

製造販売業者等に求められる対応②

●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

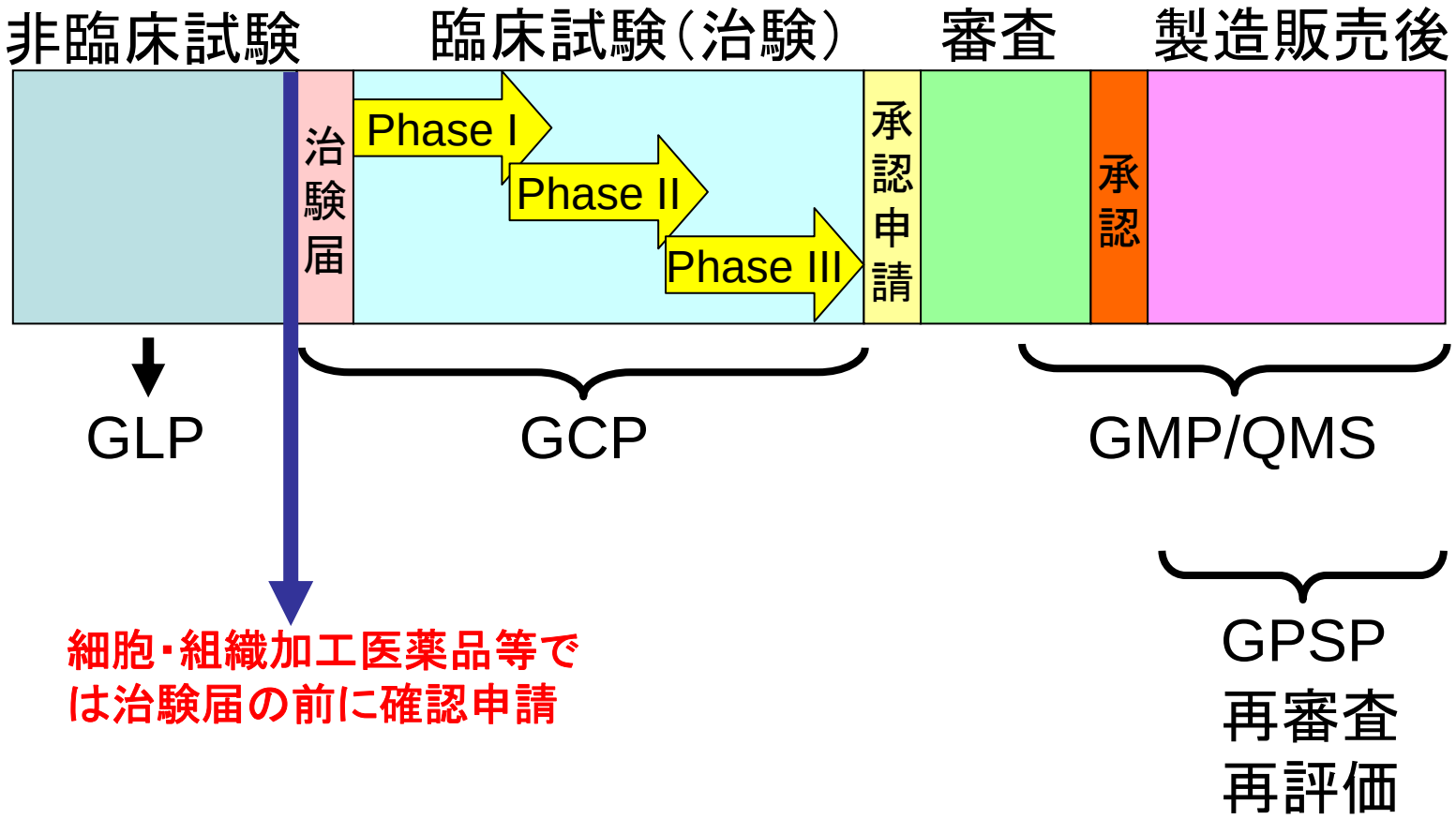
③生物由来製品に関連する規制

- 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

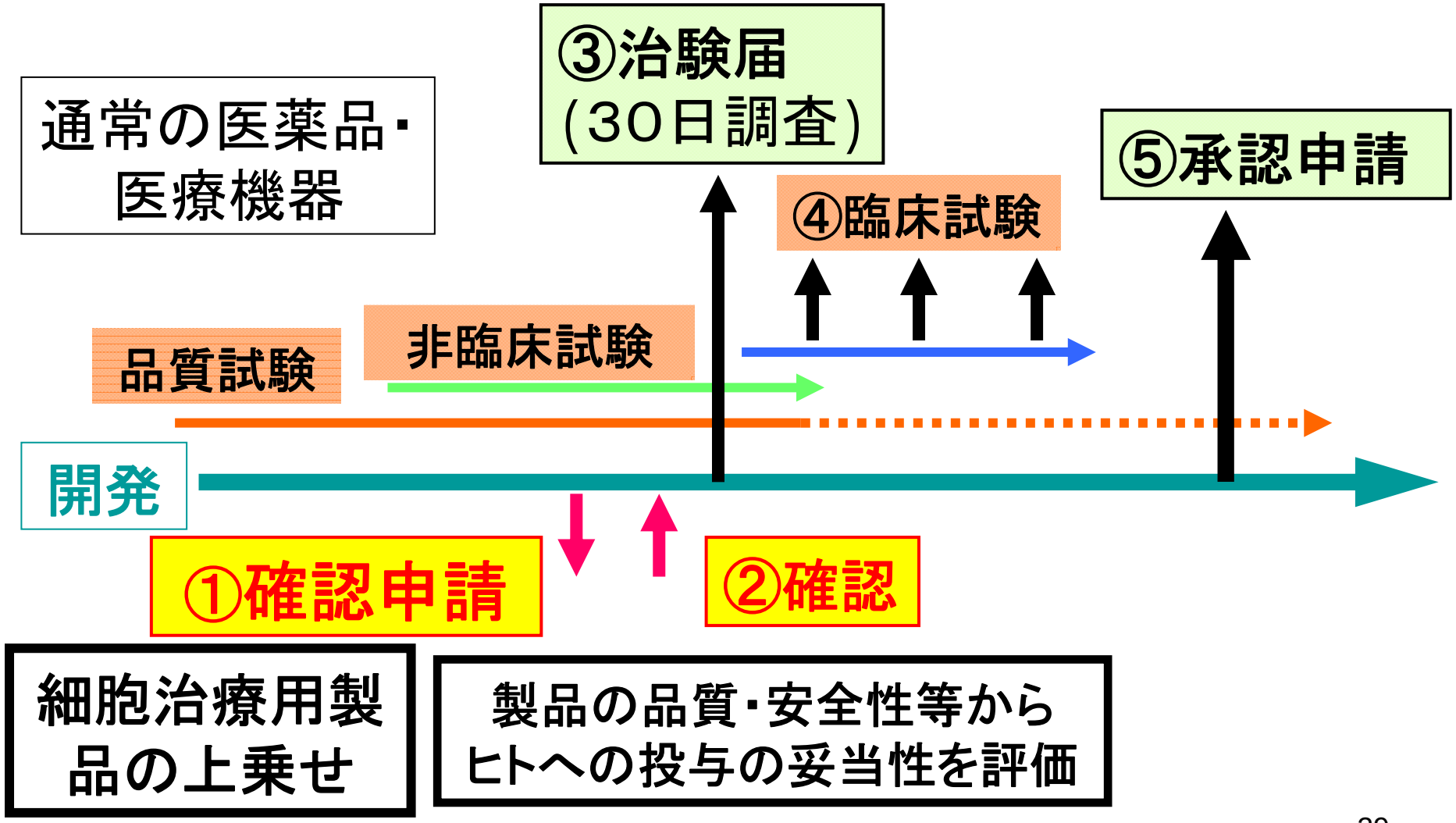
④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

開発と製造販売承認に関連する規制（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
非臨床試験
品質試験
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

頂いたご質問への回答４

Q：確認申請は医師自身が行うことができないのか？「企業が関与しないと確認申請ができない」との話を聞いています

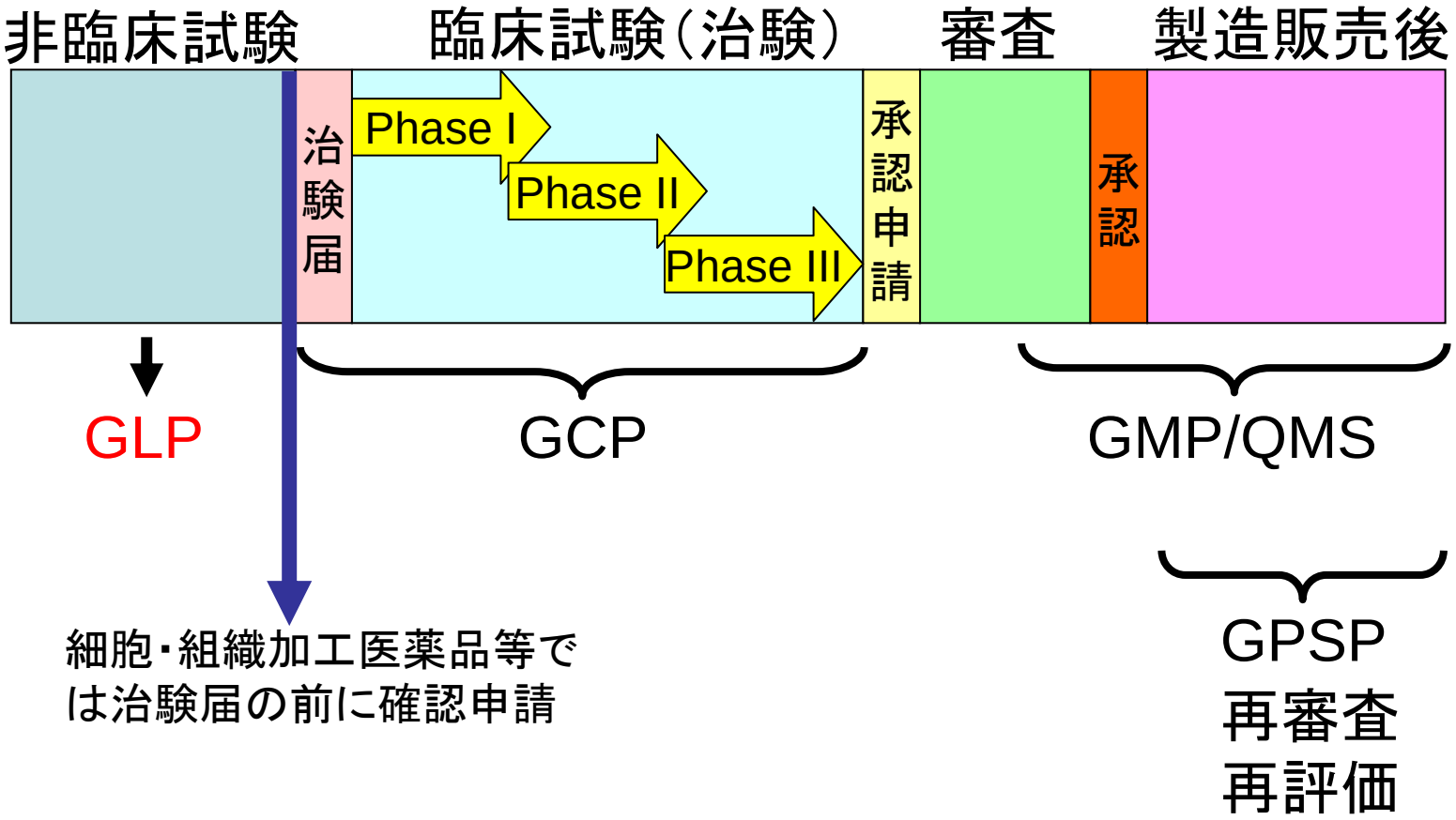
A：医師主導治験を行う場合は、医師が確認申請を行うことができます。

頂いたご質問への回答５

Q：希少疾病医薬品でもある場合、希少疾病医薬品の申請と確認申請の両方の手続きの関係はどのようになるのか？たとえば、確認申請後に適宜希少疾病医薬品の申請をおこなえばよいのか？

A：希少疾病用医薬品等の指定申請と確認申請の手続きは全く独立です。それぞれ適切なタイミングで申請してください。

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省令の概念図

試験実施（受託）者

委託する試験のGLP
適合要求に関する通知

試験委託者等

試験施設

指名

運営管理者
- 標準作業手順書（SOP）の作成
- 試験計画書の承認
- 試験従事者への教育及び訓練
- 試験関係資料の資料保存施設での保管　等

試験責任者
- 試験計画書の作成
- 試験がSOP及び試験計画書に適合しているかの確認
- 生データの保管
- 最終報告書の作成　等

信頼性保証部門責任者
- 試験の記録、SOP、試験計画書の写しの保管
- 最終報告書の適切性の確認　等

調査の実施
改善の勧告　等

資料保存施設管理施設管理責任者
- 資料保存施設への立ち入りの許可

GLP適用試験範囲（医薬品）

●適用試験範囲（平成9年厚生省令第21号）：

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒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。

→非臨床安全性試験

●具体的には・・・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（参照：平成10年11月13日付け医薬審第1019号）

GLP適用試験範囲（医療機器）

●適用試験範囲（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。

→生物学的安全性試験

●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、遺伝毒性、発熱性、埋植試験、血液適合性、慢性毒性、発がん性、生殖/発生毒性、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）

細胞・組織加工製品と非臨床安全性試験

●確認申請時

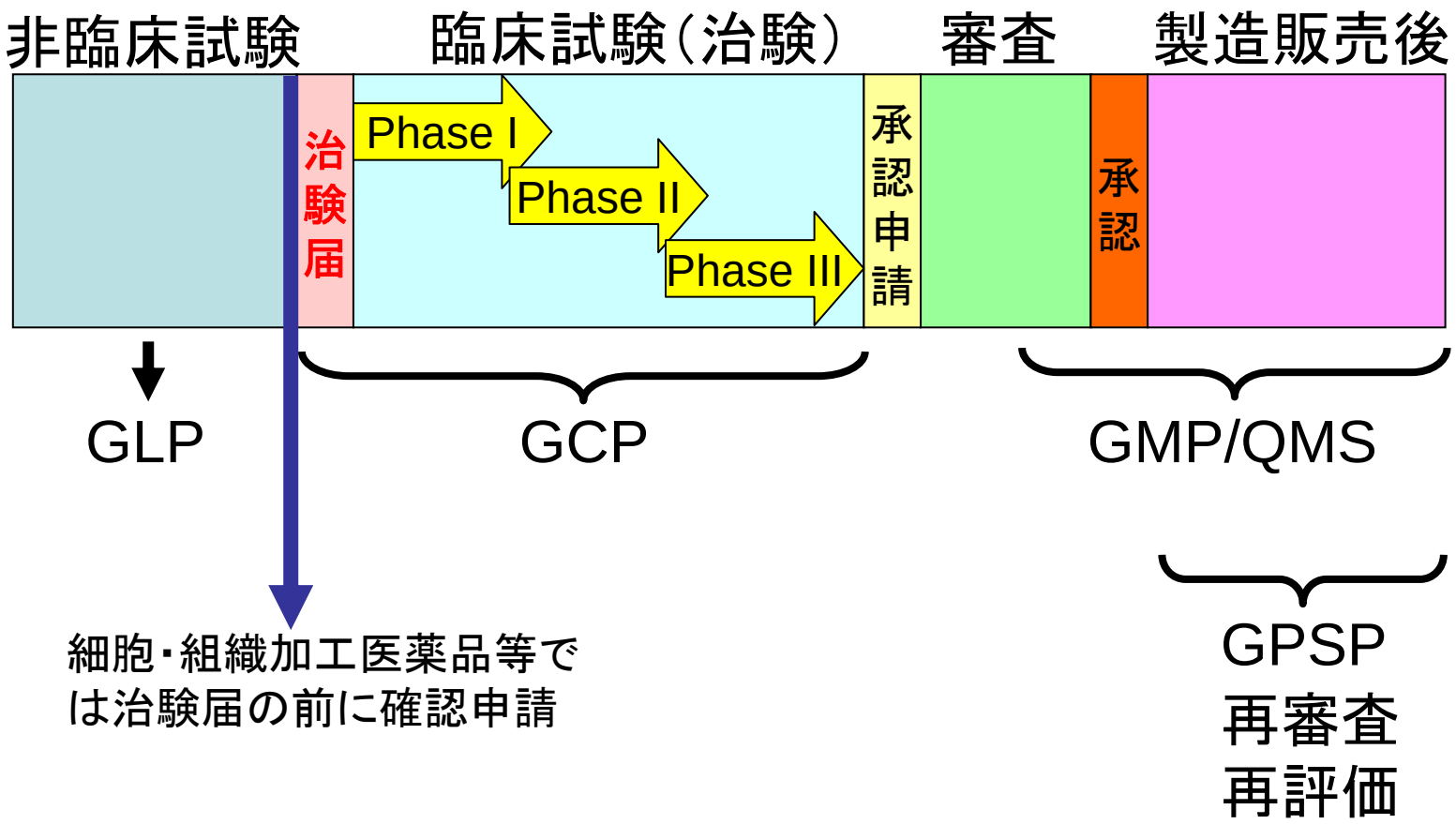
- GLP適合が難しい場合でも、できる限りGLPに準拠し、同等の管理を行うことが望ましい。
- 「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」もしくは「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の第4章の各要件を満たしているか確認すること。

●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）
- 確認申請で用いた資料の援用は可能。

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

参考資料

・GCP等
・原資料アクセス
・信頼性調査対象

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

治験計画届出制度①

「治験」とは？

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

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など。

届出主体①:　治験の依頼をしようとする者　（企業主体の治験）
届出主体②:　自ら治験を実施しようとする者　（医師主導治験）

治験計画届出制度②

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。
- 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」を行う。
- 具体的な調査対象は、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）のうち被験者の人権、安全及び福祉の保護に係る事項など
- 問題があれば中止、変更など必要な指示が行われる。

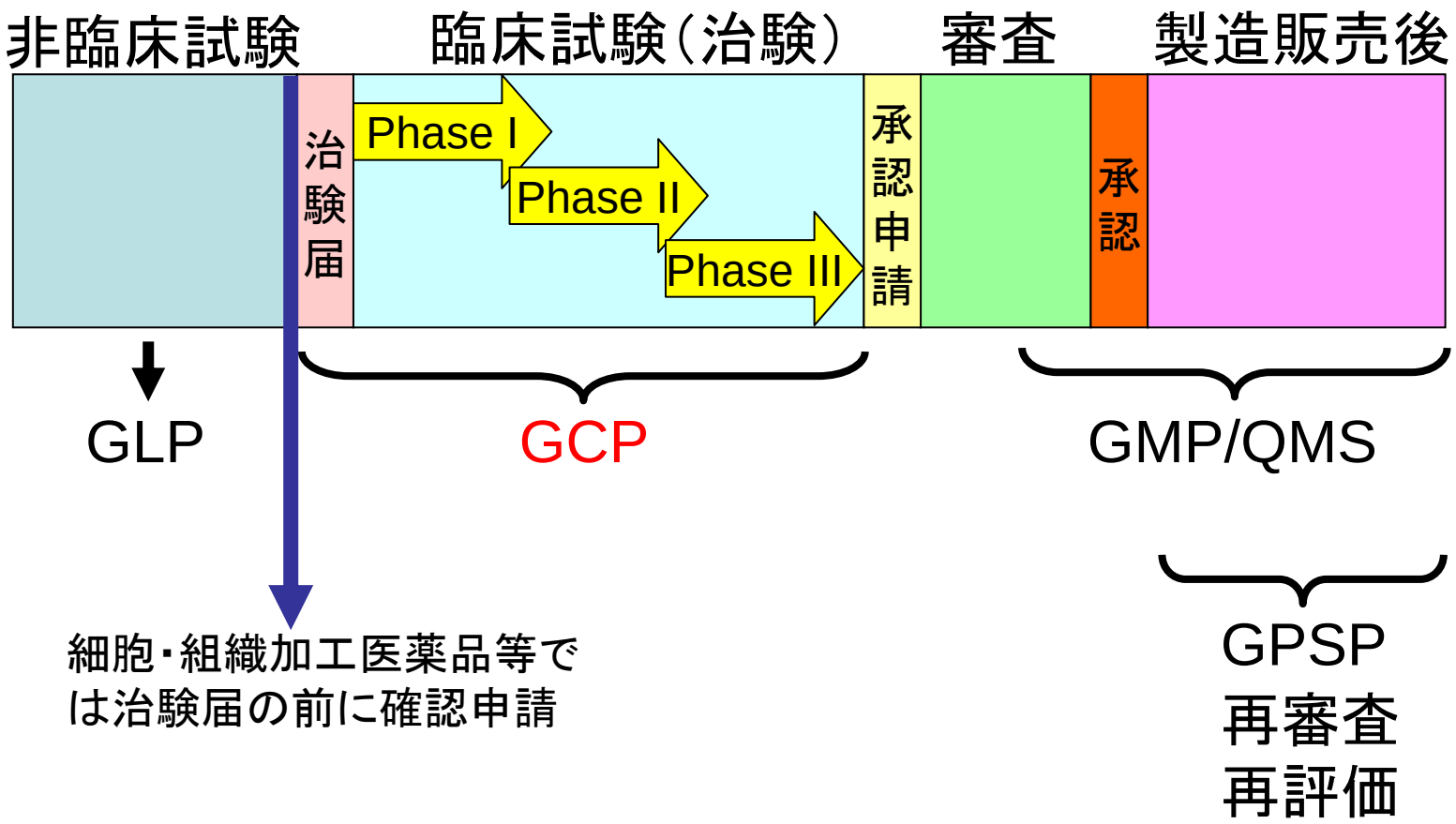
治験プロトコルの妥当性については30日調査の対象ではありません。治験計画の妥当性についてPMDAの意見を求める場合は治験相談をご利用下さい。

頂いたご質問への回答 6

Q：確認申請書がPMDAによって確認されることにより、治験届に必要とされる「当該治験の依頼（実施）を科学的に正当と判断して理由を記した文書」及び「最新の治験薬又は治験機器概要書」の2文書を省略できないか？

A：確認申請と治験届はそれぞれ独自の目的を持った制度であり、当該文書の省略はできません。なお、確認申請では治験計画全体の安全性について確認が行われるわけではない点、治験薬又は治験機器概要書については届出の時点における最新の情報が求められる点にもご留意願います。

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

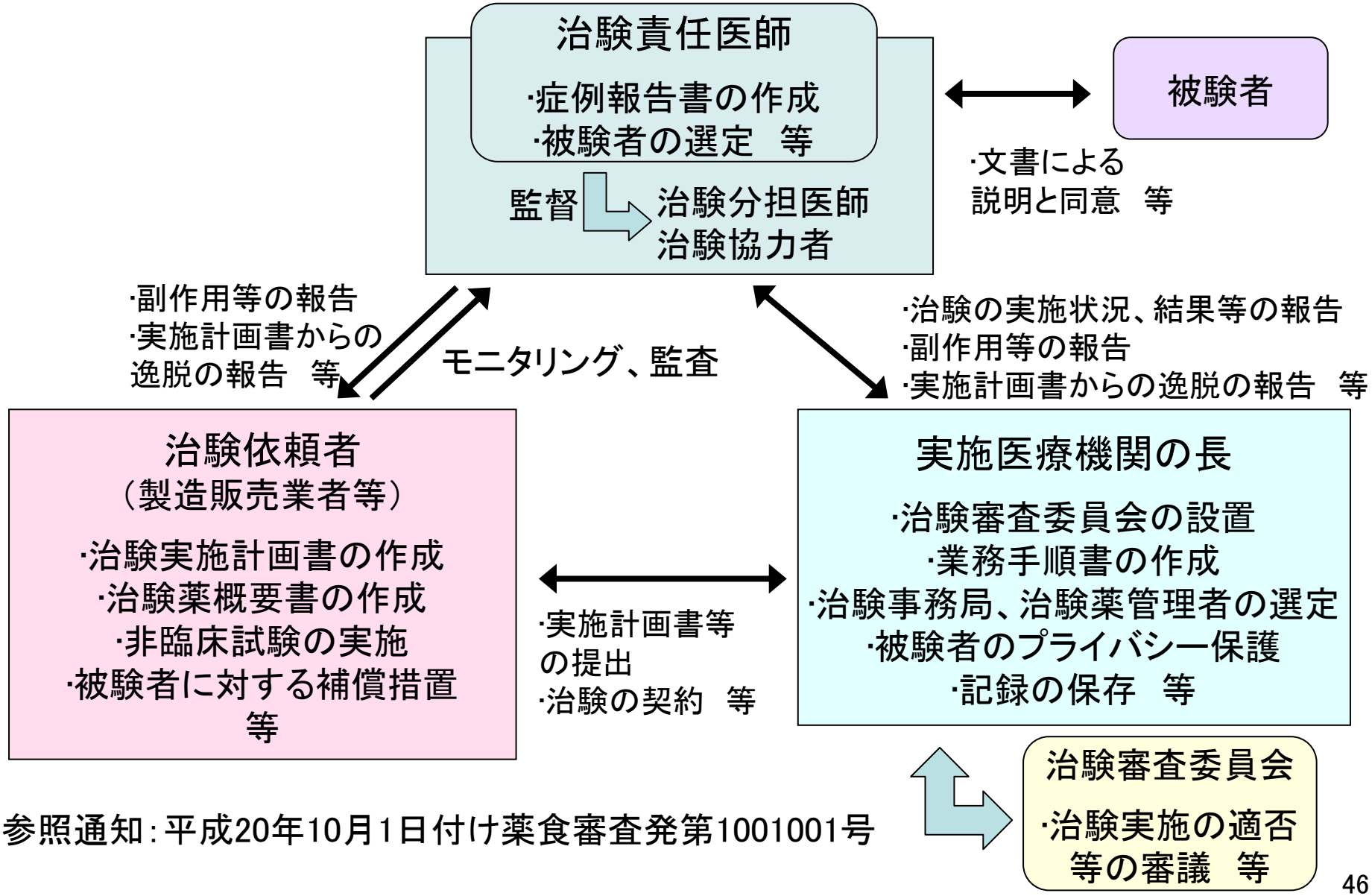
GCPは1964年世界医師会総会における「ヘルシンキ宣言」に基づいています

ICH-GCPの原則（抜粋）

- 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して行われなければならない。
- 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されなければならない。
- 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意志によるインフォームド・コンセントを得なければならない。
- 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない。

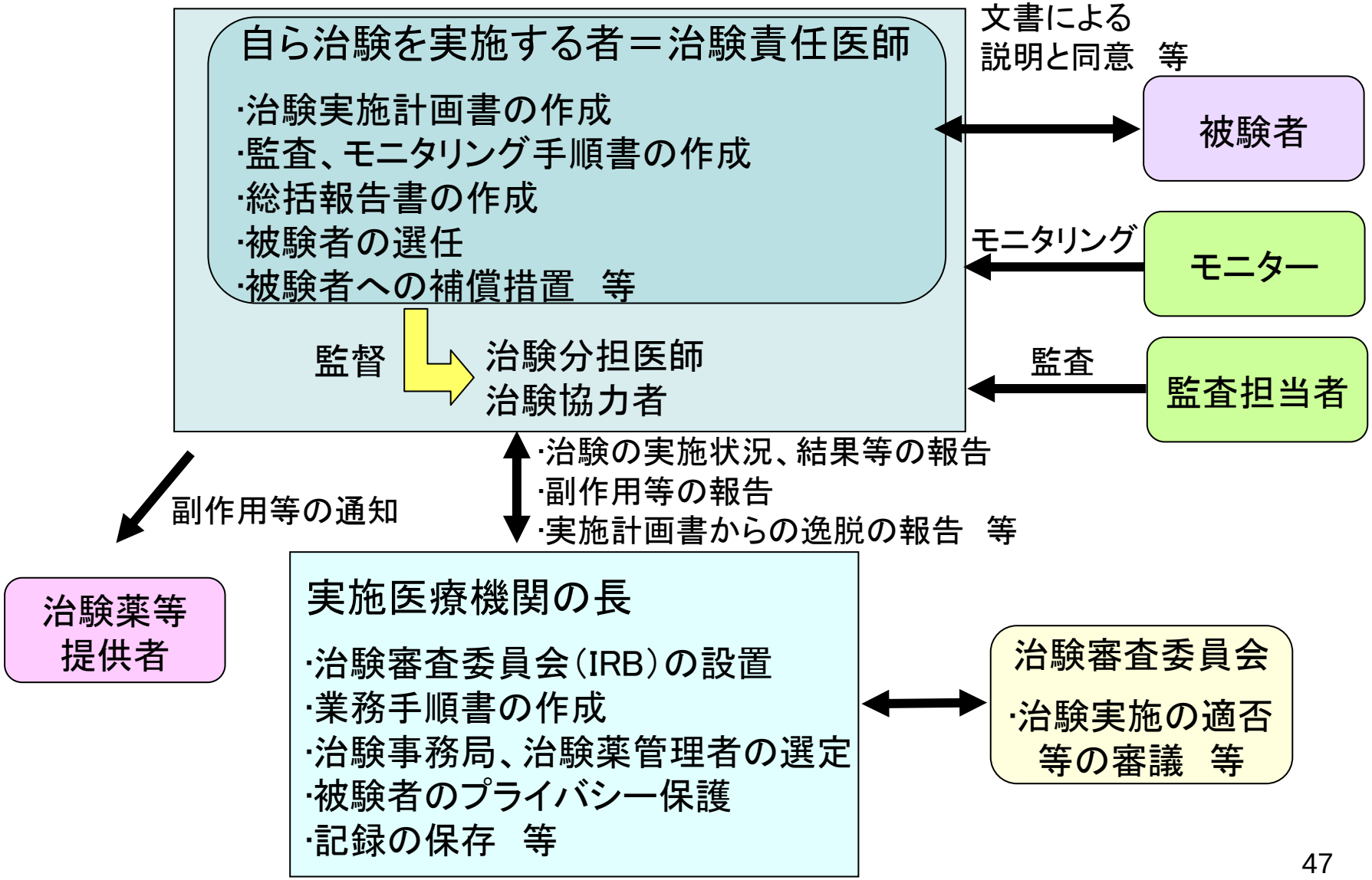
治験の実施体制①

（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:

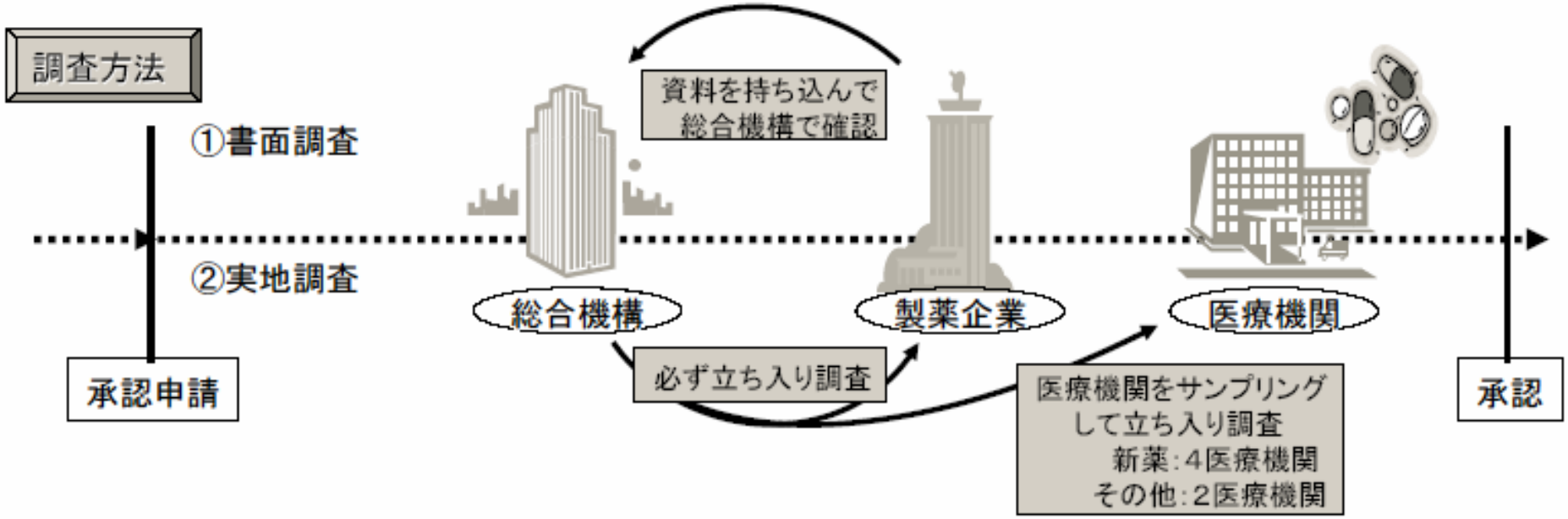
–製造部門と独立した品質管理部門、出荷管理、治験薬に関する文書作成、手順書(衛生管理・製造管理・品質管理など)の作成と保管、バリデーションとクオリフィケーションなど

→医薬品GMPの考え方に近いが、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)

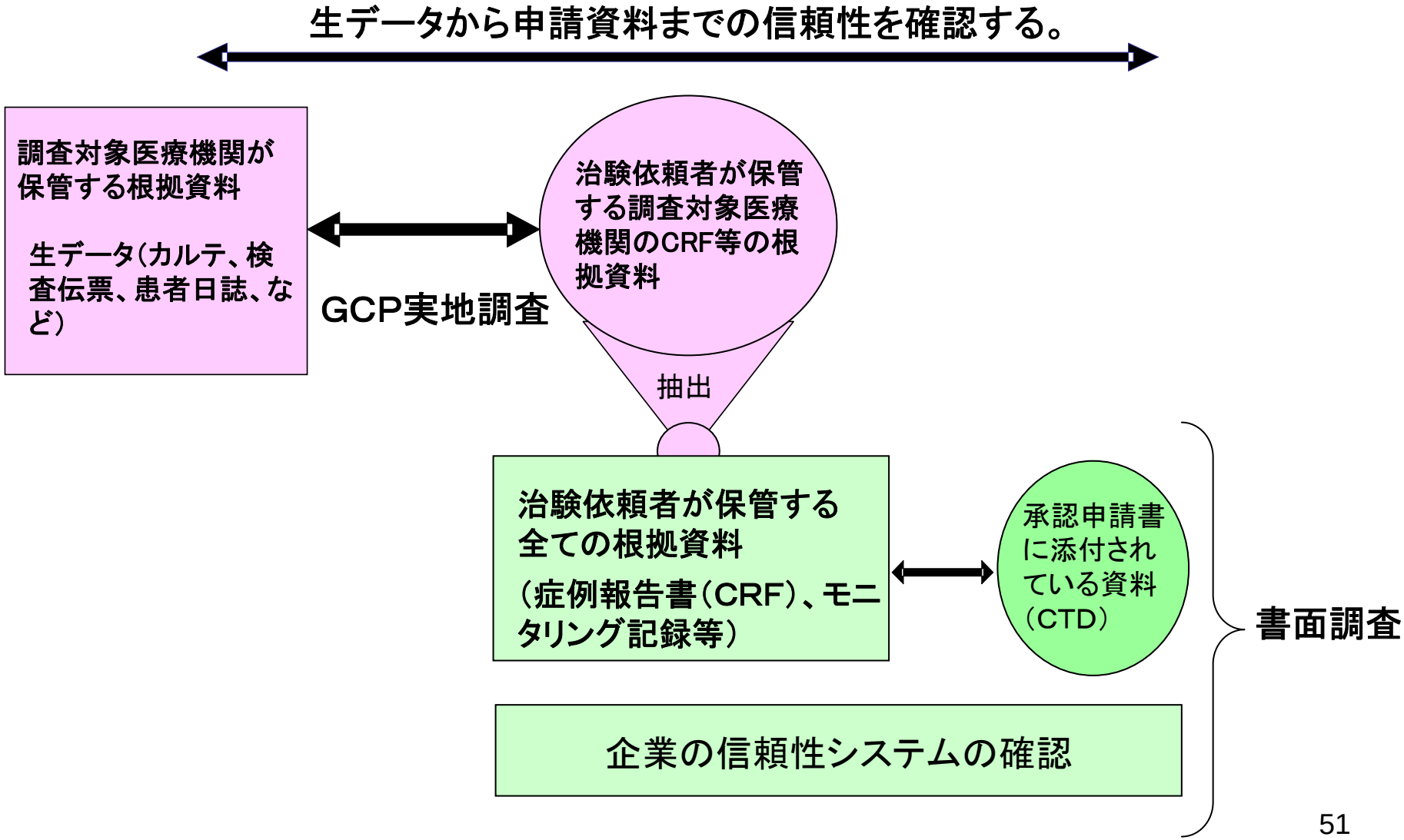
基準適合性調査（GCP調査）

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。



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

GCP実地調査と書面調査

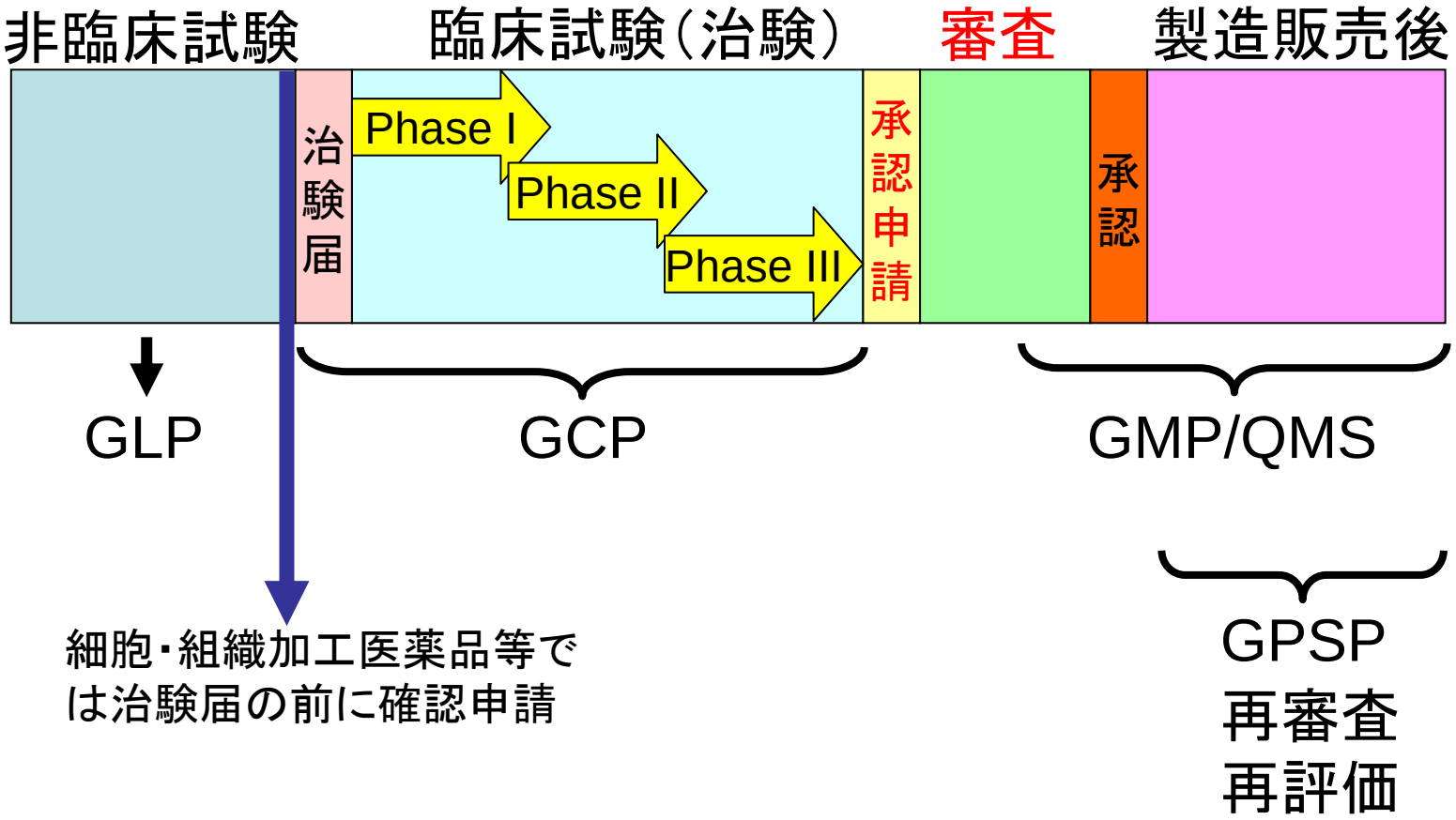


頂いたご質問への回答 7

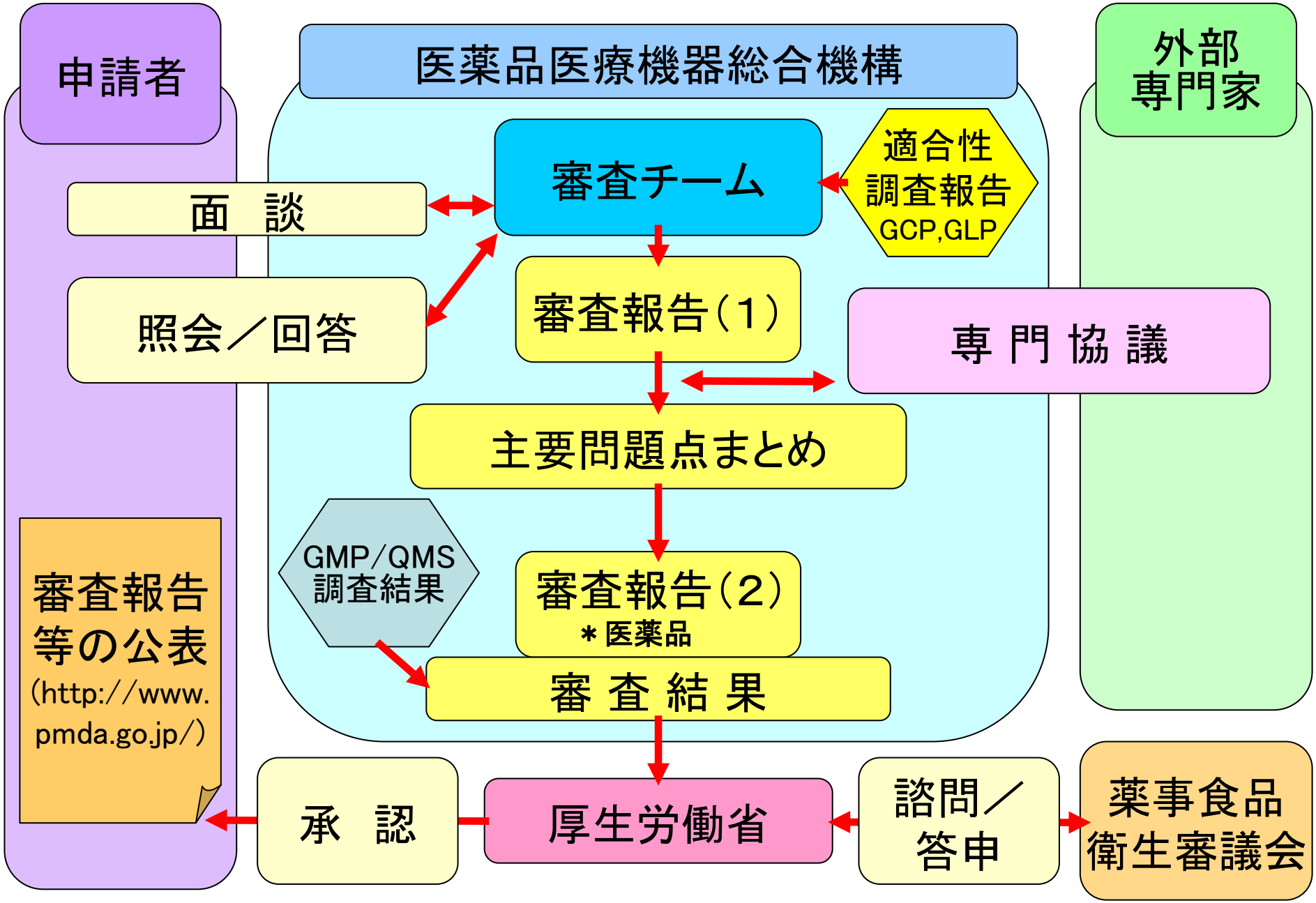
Q：医薬品あるいは医療機器の製造・販売承認申請資料として臨床研究成績を利用するためにはどのような条件を満たす必要があるか？

A：臨床研究により得たデータはGCP準拠、原資料へのアクセス、信頼性調査などの要件を満たさないため、医薬品等の承認申請における添付資料として利用することは出来ません。申請書や添付資料の内容を補足的に説明する目的（参考資料）としては利用可能です。

製造販売承認に係る規制
（承認申請と審査）



新医薬品・医療機器承認審査プロセス



頂いたご質問への回答 8

Q：再生医療製品の開発では、臨床試験開始前に確認申請を行います。確認申請時に提出する製造・品質に関するデータは、承認申請時提出資料のCMCパートにそのまま反映されると理解してよいでしょうか？

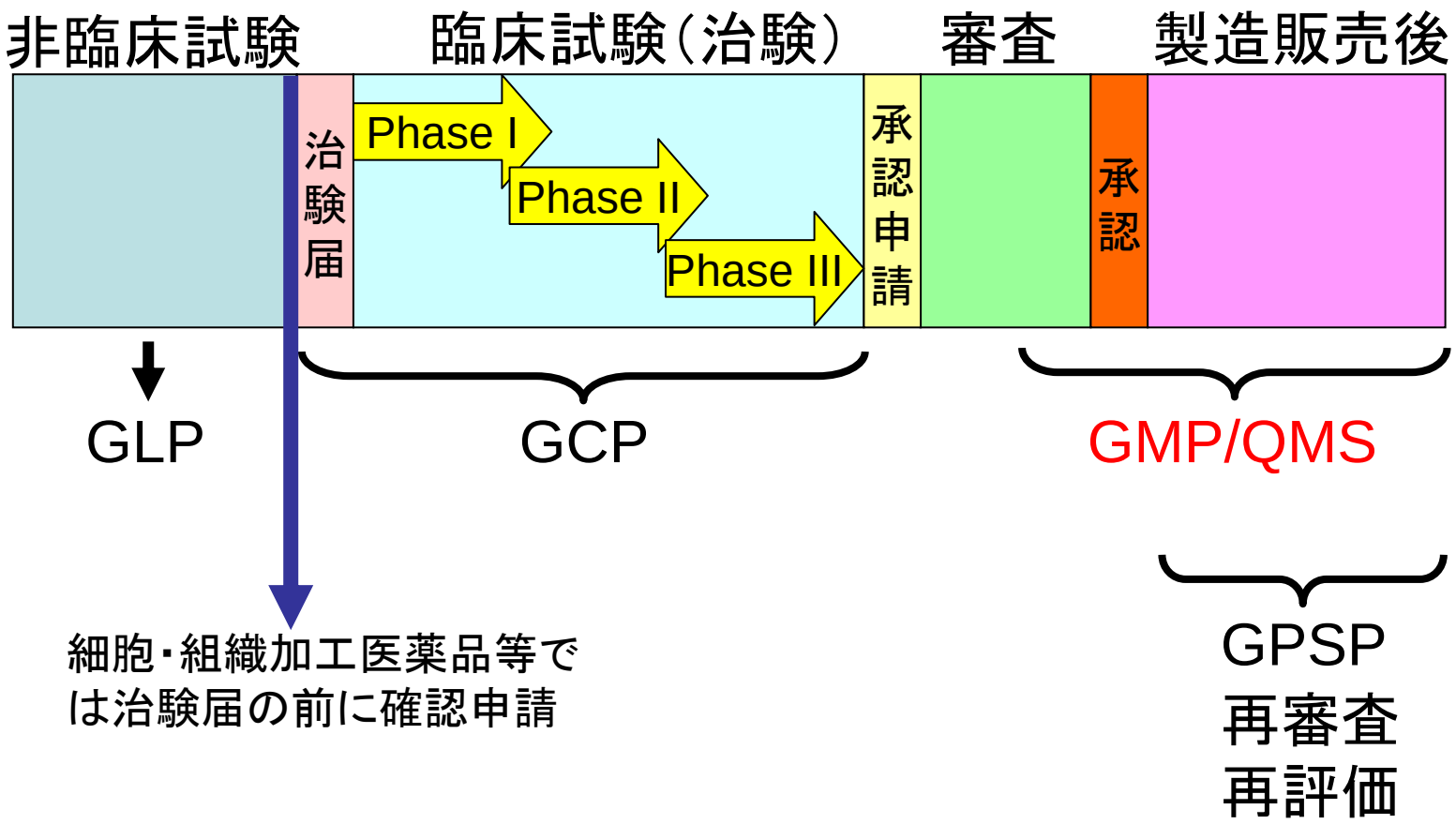
A：製造販売承認申請時の品質資料は、確認申請以降に製造された製品（治験に用いた製品を含む）の製造・品質関連データ、非臨床・臨床試験の結果との関連性を反映した規格試験・判定規準の設定等、確認申請時のデータからさらに充実・整備し、有効性・安全性を担保する品質管理の方策が執られていることを説明する必要があります。（参照：ヒト自己指針・ヒト同種指針「はじめに」）

頂いたご質問への回答 9

Q：国内での臨床試験無しに(すなわち海外での臨床試験のみで)承認申請をおこなえる可能性はあるか？

A：細胞・組織加工製品の新規性の高さを鑑みるとハードルはかなり高いと予想されるものの、本邦における医療実態や製品の臨床上の位置づけ、人種差等を考慮して海外データを日本人に外挿することの妥当性が説明され、さらに本邦の医療環境における日本人での有効性と安全性を十分に説明可能な、GCP準拠の試験データが得られているのであれば可能性はゼロではないと考えます。個別品目の国内臨床試験の要否については、総合機構で相談を受け付けています。

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

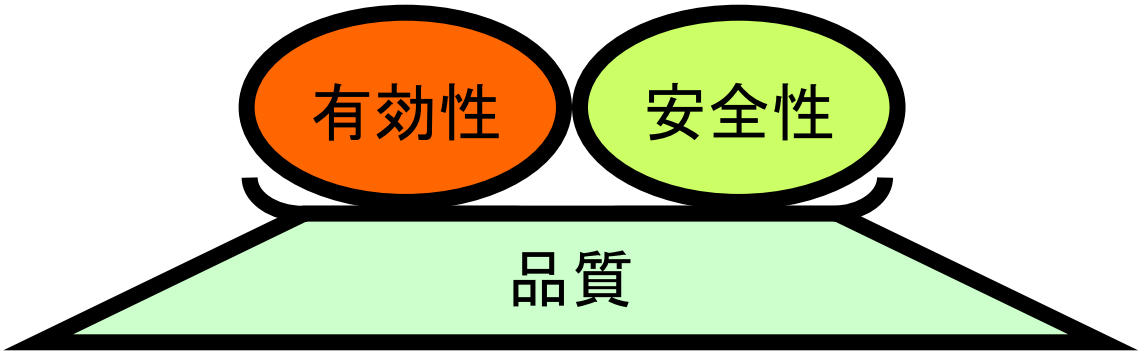
●承認後の製造においては、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する

→　GMP/QMS適合が承認に必要

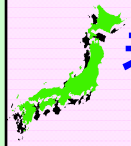
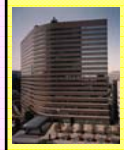
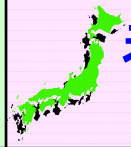
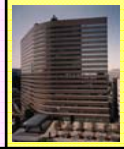
●承認取得後もGMP/QMSへの適合性を確認する必要がある

→　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



GMP/QMS調査と調査権者

区分		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等	総合機構	総合機構
	その他の医薬品	 都道府県	 総合機構
医療機器	新医療機器、細胞組織医療機器、クラスⅣ	総合機構	総合機構
	クラスⅢ、クラスⅡ（認証基準の無いもの）	 都道府県	 総合機構
	クラスⅡ（認証基準の有るもの）	登録認証機関	登録認証機関

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)

頂いたご質問への回答 10

Q：交差汚染防止に対する考え方を知りたい

A：複数のドナーからの細胞・組織を同一室内や同位置培養装置内で同時期に取り扱う事は避けてください。避けがたい理由がある場合は、取り違えや交叉汚染を防止するための必要な措置を講じてください。医療機関から製造所への細胞・組織の受入にあたっても、混同及び交叉汚染を防止するための必要な措置を講じて下さい（参照通知：平成12年12月26日付け医薬発第1314号別添1 、平成20年3月27日付け薬食監麻発第0327025号）

頂いたご質問への回答 11

Q：再生医療/細胞・組織加工製品には、装置等の稼動バリデーションや予測バリデーションなどを初めとする特有の課題があると思われます。従来のFull GMPなどとの違いと、この分野でのGMPの基本的な考え方を教えてください

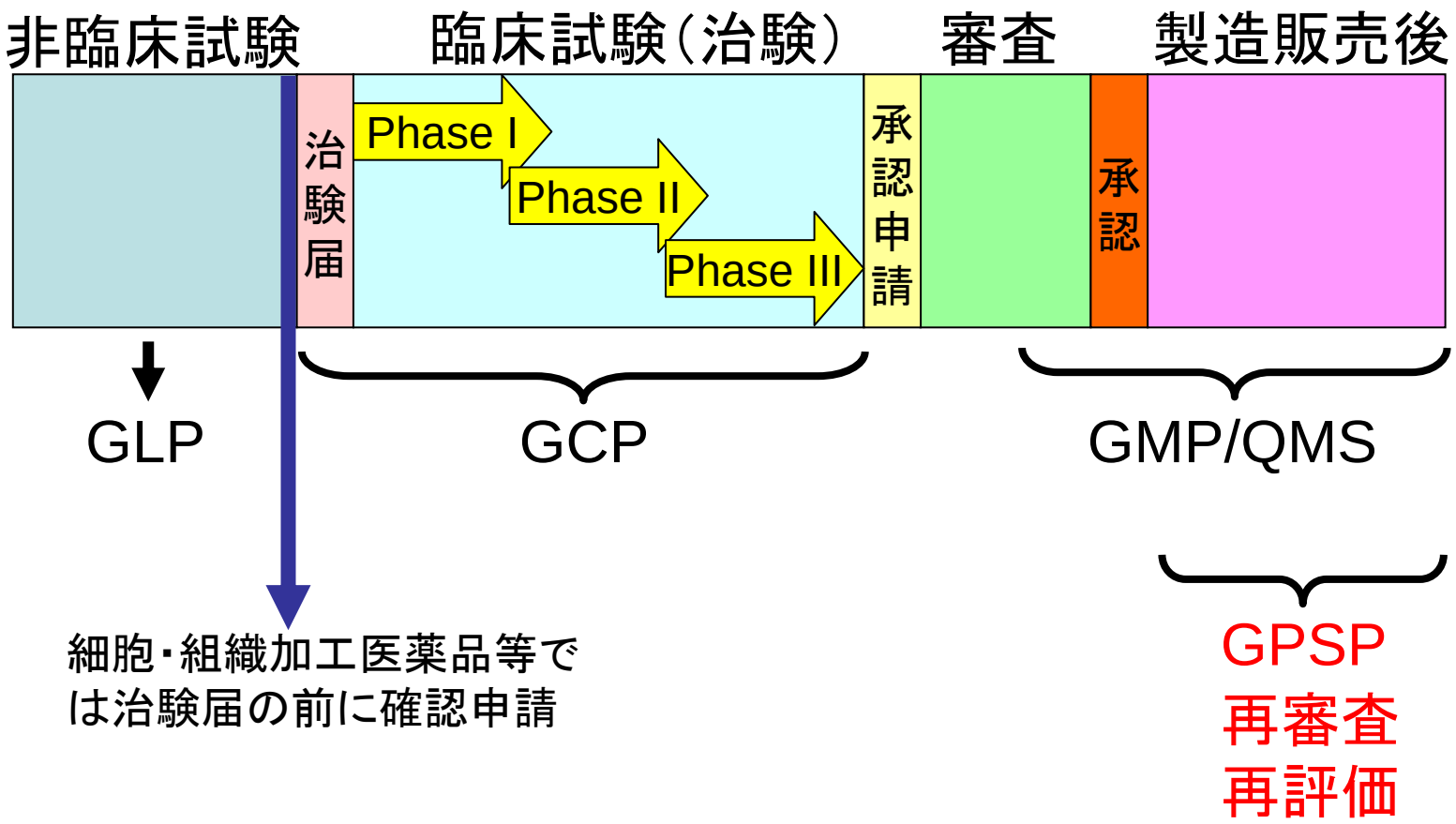
A：細胞・組織加工製品の製造では通常の医薬品・医療機器におけるバリデーションが必ずしも実施できないことが考えられます。試験検体を使った試験製造を繰り返して工程の妥当性を示し、製品の特徴、性質などを考慮した製造管理・品質管理の方法を確立してください。・・・ヒト自己指針Q&A（平成20年3月12日付け事務連絡）の30番より

頂いたご質問への回答 12

Q：新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するGLに従い、規格設定に必要なGMP製造ロット数は最低3ロットあればよいのか否か？

A：規格についてはその設定根拠をデータ等を示して十分に説明することが必要です。製品の製造方法や特性、ロットの考え方、ロット内やロット間における品質のバラツキの程度等をふまえて、必要なロット数を検討する必要があると考えられます。

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

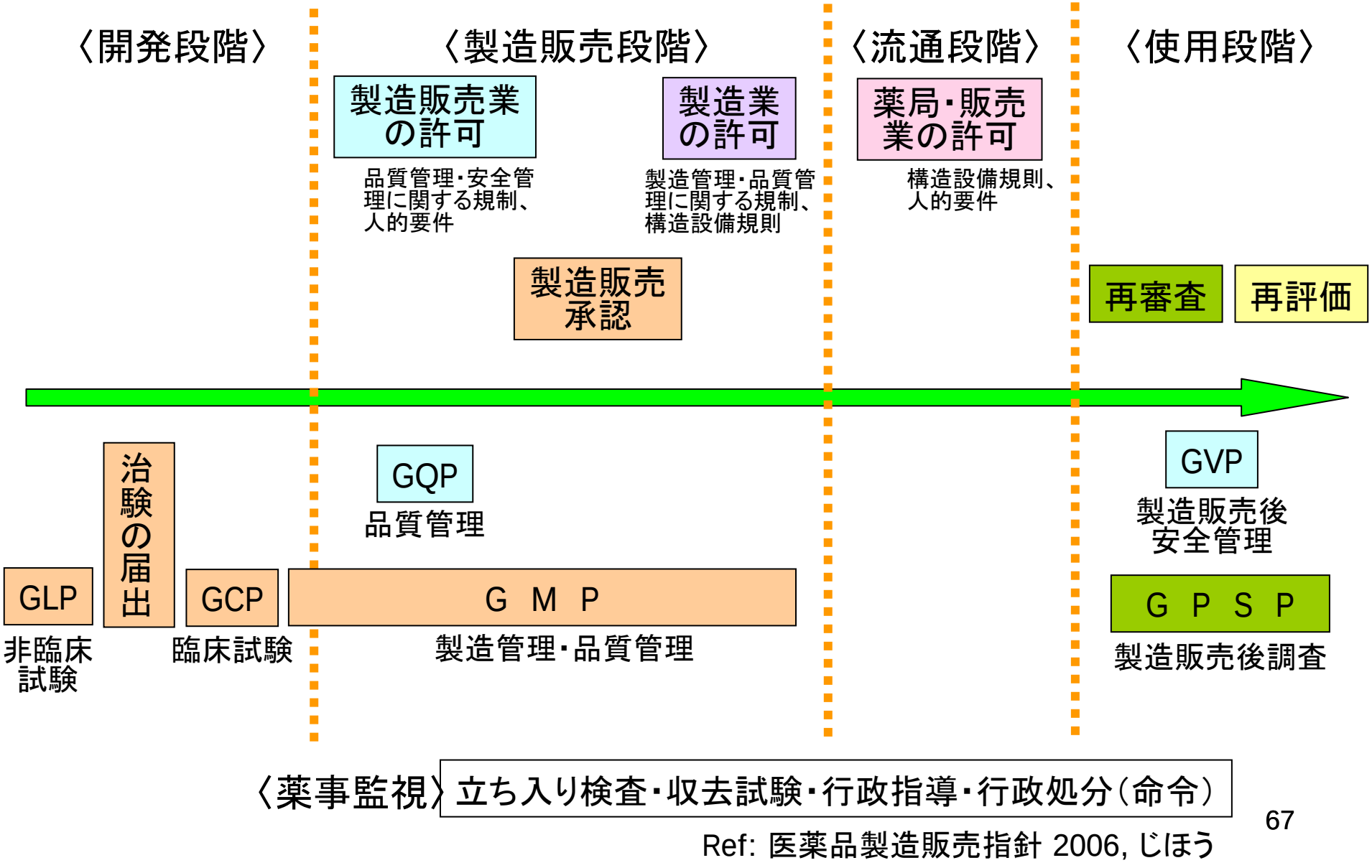
再審査・再評価制度（ 薬事法第14条の4、薬事法第14条の6）

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）を承認を受けた者が収集し、承認後一定期間（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）後に国が有効性等を再確認する制度（再審査制度）。また、既承認の医薬品等については、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（再評価制度）。

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

製造販売後の調査及び試験に関する業務が適正に実施され、また、再審査及び再評価の申請を行う際の資料の信頼性を確保するために、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）

医薬品に対する法規制



Ref: 医薬品製造販売指針 2006, じほう

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

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、提出書類のフォーマットなどを標準化

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

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に取り組む

成果：これまでに、「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）」などを本邦薬事法において措置

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

薬事法における生物由来製品とは

生物由来製品:

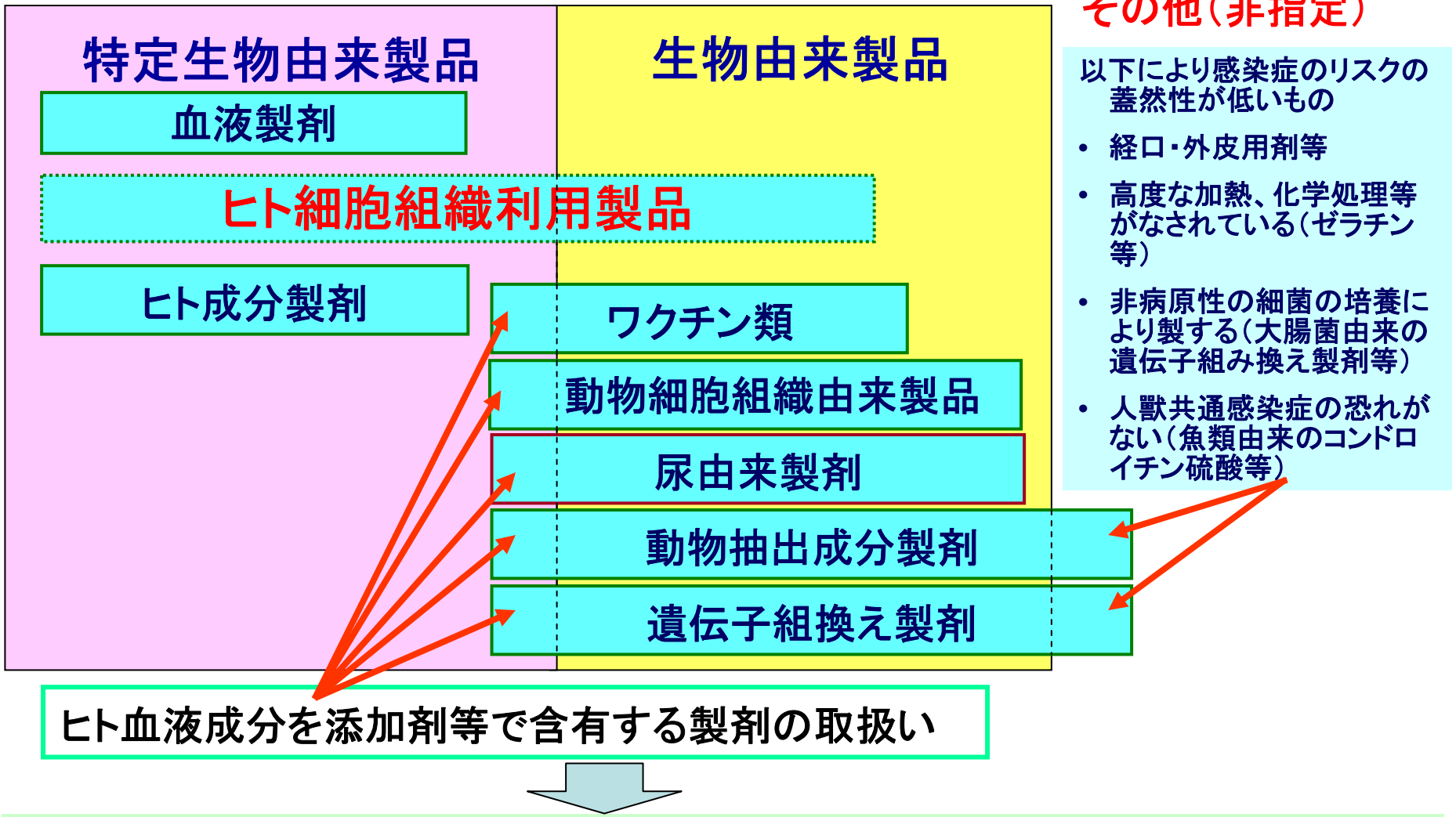
人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの（薬事法第2条第9項）

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

生物由来製品と特定生物由来製品の例
（平成15年厚生労働省告示第209号より）

●血液製剤
・乾燥人フィブリノゲン
・乾燥pH4処理人免疫グロブリン
・人血清アルブミン　　など

●ワクチン
・インフルエンザワクチン
・ポリオワクチン
・乾燥弱毒生水痘ワクチン
・乾燥痘そうワクチン　　など

●動物由来組織や成分等
・滅菌凍結乾燥豚真皮
・滅菌凍結乾燥豚皮
・ヘパリンナトリウムを含有する製剤　　など

●遺伝子組換えたんぱく質
・アルテプラーゼ（遺伝子組換え）
・インターフェロンベーター1b（遺伝子組換え）
・インフリキシマブ（遺伝子組換え）　　など

●抗毒素
・乾燥破傷風ウマ抗毒素（乾燥破傷風抗毒素）
・乾燥はぶウマ抗毒素（乾燥はぶ抗毒素）
・乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）
など

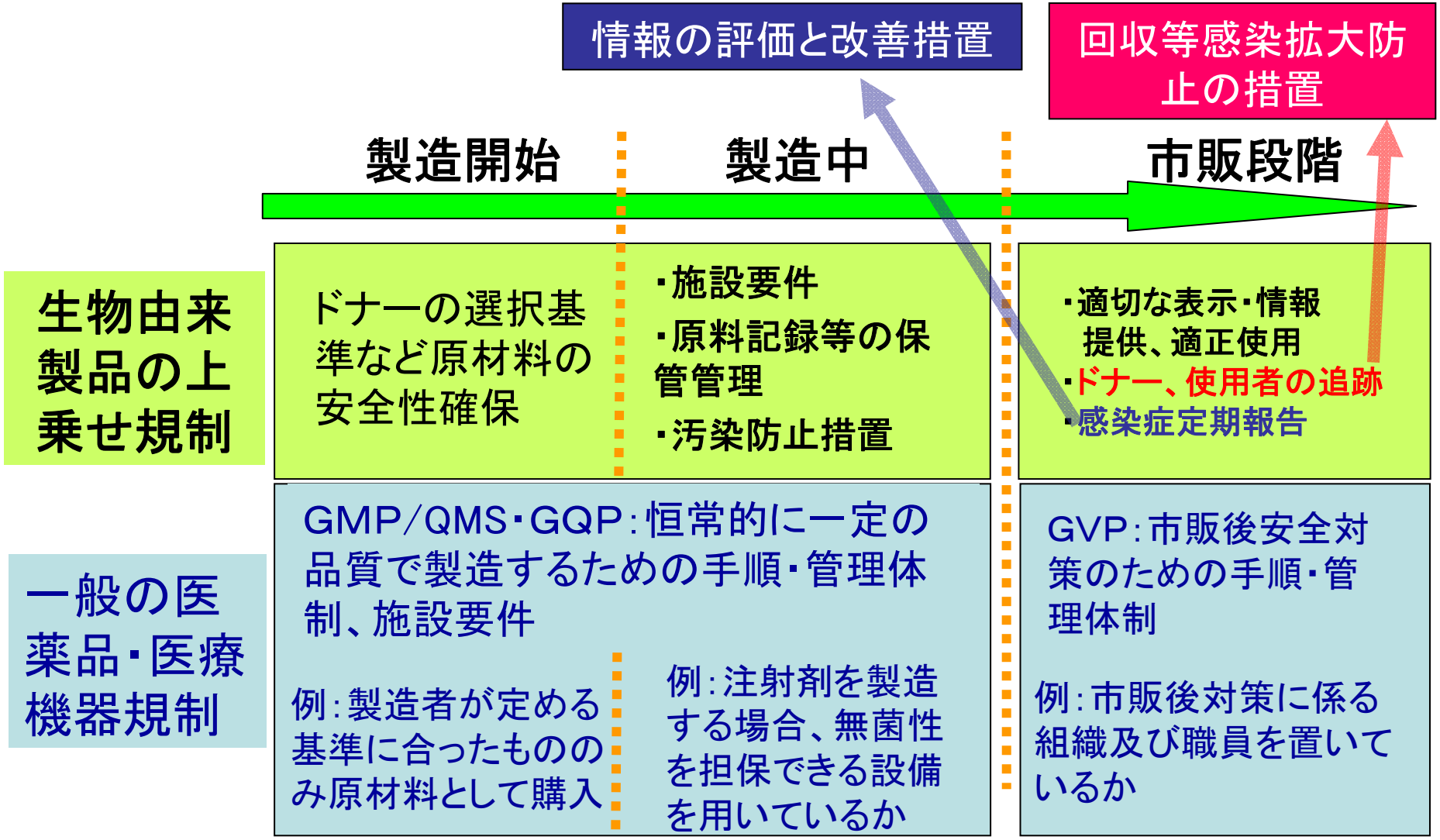
●次に掲げる組織から構成された医療機器
・ウシ心のう膜
・ウマ心のう膜
・ブタ心臓弁

●マウス生細胞を含有する医療機器

●次に掲げる成分を含有する医療機器（検査のための採血に用いる医療機器を除く。）
・ウロキナーゼ
・羊抗体
・ヘパリンカルシウム
・ヘパリンナトリウム
・マウス抗体　　など

赤字・・・特定生物由来製品

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

●製造管理及び品質管理に係る記録

- 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については製品の有効期間に30年を加算した期間保存
- その他の生物由来製品については有効期間に10年を加算した期間保存

●特定生物由来製品における参考品

- 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、その有効期間に10年を加算した期間保存

（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

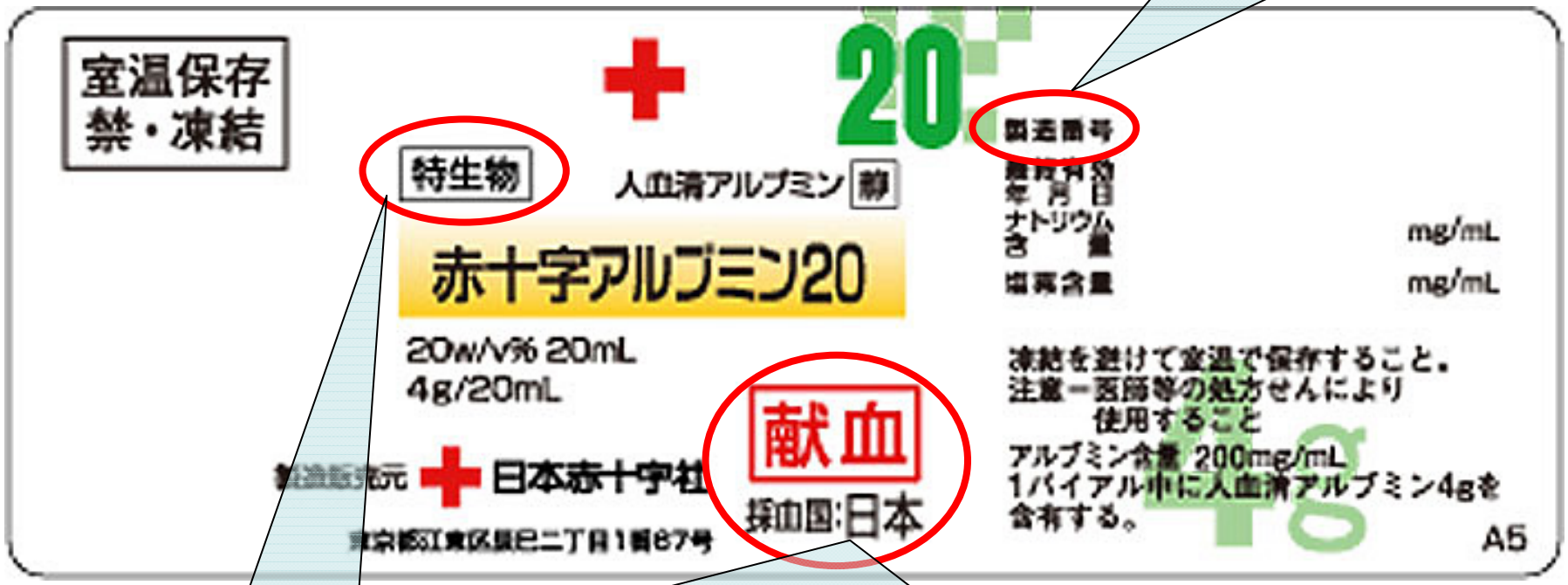
製品の分類		医療機関での患者使用記録の保存期間	生物由来製品の承認取得者等での提供者・製造記録等の保存期間
特定生物由来製品		20年 （理由）vCJDも含め、感染症の把握性を高めるため。	30年 （理由）人由来成分についてのvCJD等の長期リスクの可能性に備えた対応のため。動物由来についても予防的に同様の考え方を適用。
生物由来製品	人血液成分以外の成分に関する記録	ー	10年 （理由）予防的なBSE対策等によりプリオン病に対するリスクの蓋然性は非常に低いため
	人血液成分を含む場合の人血液成分に関する記録	ー	30年 （理由）人由来成分についてのvCJD等の長期リスクの可能性に備えた対応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

（薬事法施行規則第238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）

（薬事法施行規則第237条、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



製造番号・記号

「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①

●規制区分欄

- 規制区分の記載位置(名称の前)に、他の規制区分の記載に加え、**「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。

参照：薬事法第68条の4、平成15年5月20日付け医薬案発第0520004号、平成15年5月15日付け医薬発第0515005号

特定生物由来製品の添付文書例①

CSL Behring

＊＊2008年６月改訂（第７版）
＊2007年４月改訂

「特定生物由来製品」の記載

血漿分画製剤（生理的組織接着剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品注)

ベリプラストＰ コンビセット®

Beriplast P Combi-Set®

日本標準商品分類番号
８７７９９

承認番号	21500AMY00073
薬価収載	2003年６月
販売開始	2003年12月

0408 I330105

特生；感染症伝播リスクの注意

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限：２年間、使用期限は外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【 禁忌（次の患者には適用しないこと）】
(1)本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤（アプロチニン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)下記の薬剤による治療を受けている患者［血栓形成傾向があらわれるおそれがある。］
凝固促進剤（蛇毒製剤）、抗線溶剤、アプロチニン製剤

組み合わせＢ

成　分			１バイアル中の分量				備　考
			0.5mL製剤	1 mL製剤	3 mL製剤	5 mL製剤	
バイアル3（トロンビン末）	有効成分	日局トロンビン	150単位	300単位	900単位	1,500単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分[1]：非献血
溶 バ	有効	日局塩化カル					

特定生物由来製品の添付文書例②

【 組成・性状 】

1. 組成

組み合わせ A

成分			1バイアル中の分量 0.5mL製剤	1 mL製剤	3 mL製剤	5 mL製剤	備考
バイアル1（フィブリノゲン末）	有効成分	フィブリノゲン	40mg	80mg	240mg	400mg	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分[注]：非献血
		ヒト血液凝固第Ⅻ因子	30倍	60倍	180倍	300倍	
	添加物	人血清アルブミン	7.5mg	15.0mg	45.0mg	75.0mg	
		L-塩酸アルギニン	6mg	12mg	36mg	60mg	
		L-イソロイシン	6.5mg	13mg	39mg	65mg	
		L-グルタミン酸ナトリウム	5mg	10mg	30mg	50mg	
		クエン酸ナトリウム	2.5mg	5mg	15mg	25mg	
		塩化ナトリウム	7.5mg	15mg	45mg	75mg	
バイアル2（アプロチニン液）	有効成分	アプロチニン液	500 KIE	1,000 KIE	3,000 KIE	5,000 KIE	ウシの肺抽出物
	添加物	塩化ナトリウム	4.25mg	8.5mg	25.5mg	42.5mg	
	総量		0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL	

1倍とは正常人血漿1 mLに相当する第Ⅻ因子活性

本剤は製造工程でヒトの血液抽出成分（アンチトロンビン）を使用している（採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血の区分：非献血）。

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

バイアル4（塩化カルシウム液）	有効成分	日局塩化カルシウム	2.94mg	5.88mg	17.64mg	29.40mg
	総量		0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性

(1)フィブ… 結乾燥製剤 … 塩液で溶解 … 無色でわず … なる

(2)アプロチニ… 本品は無色澄明の液剤である。

(3)トロンビン：本品は白色～淡黄色の無晶形の物質であり、日局生理食塩液で溶解するとき、澄明またはわずかに混濁した液剤となる。

(4)塩化…ンウム液：本品は無色澄明の液剤である。

【 効…は効果 】

組織…接着・閉鎖

（…し、縫合あるいは接合した組織から血液、体液また…体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に…）

〈効能又…

【 用法及び用量 】

1. 用法

ヒト血液の場合、採血国、献血又は非献血

含有あるいは製造工程で使用する生物由来原材料の名称、由来生物、使用部位等

生物由来製品の添付文書記載事項②

●「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

参照：薬事法第68条の4、平成15年5月20日付け医薬案発第0520004号、平成15年5月15日付け医薬発第0515005号

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

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）

第1　通則、1項

本基準は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具（以下「医薬品等」という。）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、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を目的とする。

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　動物由来原料基準
　　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

生物由来原料基準③

- 人細胞組織製品原料基準：採取時の汚染防止、ドナーの適格性（問診、検診、検査、ウィンドウピリオド）、同意取得と無対価原則、採取・ドナースクリーニング・同意等に係る記録保存など
- 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など（使用部位・原産国について適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載）
- 動物細胞組織製品原料基準：採取時の汚染防止、ドナーの適格性（動物種ごとの微生物学的特性を考慮、受入における感染症伝搬防止、飼育管理の標準作業手順書・施設、動物福祉）、無菌性担保、ウイルス感染リスク検証、採取・ドナースクリーニング・細胞/組織のロット等に係る記録保存など

品質及び安全性について、生物由来原料基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有することが確認される場合は、該当する規定を満たさない原材料を使用することも可能

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

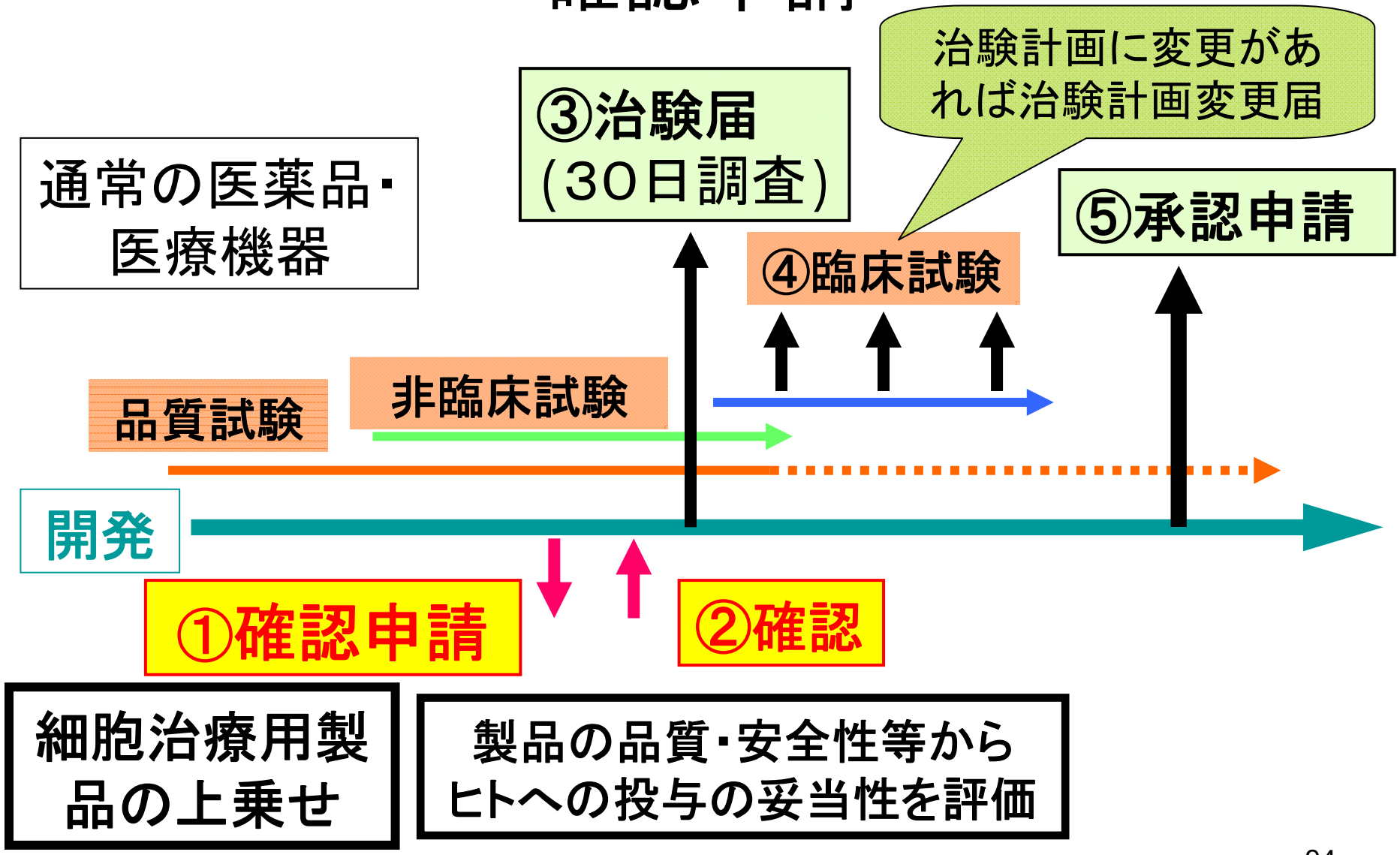
細胞・組織加工医薬品等の確認申請

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


治験計画に変更があれば治験計画変更届
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

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

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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

細胞・組織加工製品承認審査の実例

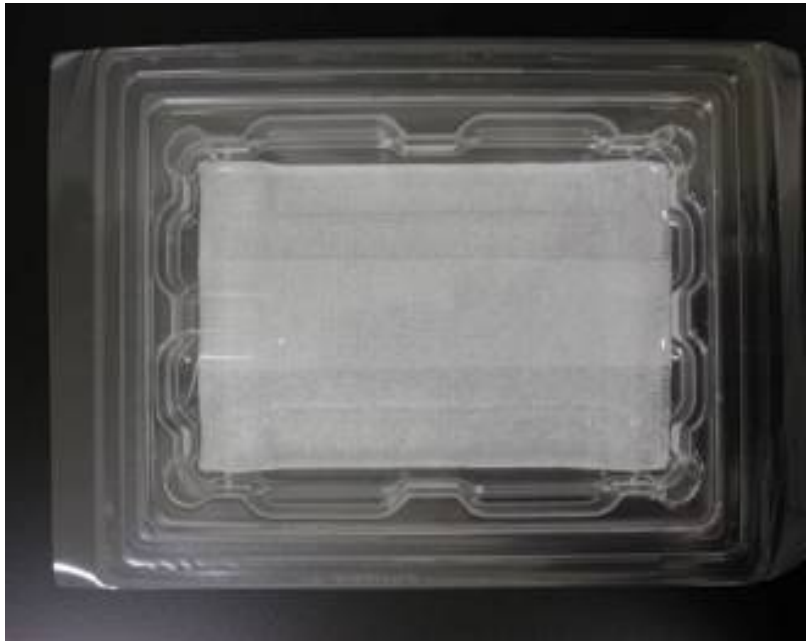
～自家培養表皮ジェイスの場合～

審査報告書・・・http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0705/340938000_21900BZZ00039000_A100_1.pdf

品目の概要

●患者自身の皮膚組織から分離した表皮細胞をマウス胎児由来の3T3-J2細胞をフィーダーとして培養することにより、表皮細胞が重層化しシート状になったGreen型自家培養表皮。　承認日：平成19年10月29日

キャリアで懸架した
自家培養表皮



一次包装

ジェイスの審査に時間を要した理由

●申請時提出資料掲載の情報及びデータは極めて限られていた。
●審査では主に以下の事項について照会回答
適応対象、臨床的位置付、確認申請審議における指摘事項への対応、異種移植指針への対応、製造方法、品質管理法、治験機器と販売予定品の製造方法及び品質管理の相違、製造方法変更が有効性及び安全性に及ぼす影響…、臨床試験における有効性・安全性の評価基準…、リスク及びベネフィット　など
●申請時の資料のみならず、回答についても、データに基づく客観的評価と推察・期待との評価が明確でない、文法的に理解困難、記載内容の矛盾や齟齬が散見され、内容を理解・把握するまでに多大な時間を要した。

治験時と異なる製造方法

製品の安全性及び有効性を担保するために重要な事項について照会回答を繰り返した結果、申請時72ページであった添付資料概要は改訂により470ページ以上となった

審査報告書6～7ページ

ジェイスの品質評価

生物由来原料に関する評価

●患者の自己皮膚組織

- 患者由来であるためドナースクリーニングは実施されない

●フィーダー細胞（マウス由来の3T3-J2株化細胞）

- セルバンクの調製と管理（アイソザイム分析、ウイルス試験、継代数確認等）、異種指針への適合性

●その他の生物由来原料

- ウシ胎仔血清など（オーストラリア、ニュージーランド産。ウイルス否定試験、γ線照射を行った製品を使用）
- 米国・カナダ産ウシ由来ペプトン（TSE感染性リスクを評価）
- トリプシン（ブタ膵臓由来。ウイルス否定試験、γ線照射を行った製品を使用）
- その他、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、ヒト上皮増殖因子（遺伝子組換え）、ディスパーゼ、抗生物質（菌由来）、コレラトキシン、ウシ乳由来ラクトースなど

⇒原材料規格を設定し、最終製品への残留について安全性を評価

審査報告書7～24ページ

特定生物由来製品に指定

添付文書等において、感染症の危険性を完全に排除できないことを情報提供

ジェイスの規格及び試験方法等品質管理の評価

●受入検査
- 組織運搬状況の確認
- 皮膚組織の外観の確認

●工程検査
- 3T3-J2細胞の培養フラスコ内の細胞の形態観察
- 培養フラスコ内の細胞の形態観察
- シート剥離・洗浄作業における物性検査
- 表皮細胞の増殖能の確認
- 表皮細胞の解凍播種時の生細胞率の確認

●規格及び試験方法（出荷検査）
- 生菌数試験
- マイコプラズマ否定試験
- 培養表皮シートの外観検査
- エンドトキシン試験
- 培養表皮シートに関する試験

●確認検査
- マイコプラズマ否定試験
- 無菌試験

移植後に結果が判明する旨を添付文書等で情報提供。汚染が確認された場合には、速やかに医療機関に連絡。

審査報告書7～24ページ

ジェイスの生物学的安全性評価

細胞・組織加工医薬品等に関する指針（平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知）等に基づく検討

●核型分析
●軟寒天コロニー形成試験
●ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験

腫瘍化の危険性

●最終製品に残存する生物由来原料、抗生物質等の安全性
- ウシ血清
- 製造工程由来物質（抗生物質、コレラトキシンなど）
- マウスフィーダー細胞

アレルギーの危険性

●本品の腫瘍化等の可能性
完全には否定できないため、移植後の長期的な観察が必要
●本品に残存する物質に起因するアレルギー等が発生する可能性
完全には否定できないため、添付文書等において、情報提供・注意喚起

審査報告書19, 20, 25～28ページ

ジェイスの臨床試験成績の評価①

●対象：　重症熱傷（BI※約30～90）

※Burn Index（BI）＝Ⅲ度熱傷面積（%）＋1/2×Ⅱ度熱傷面積（%）

●施設数：　国内2施設

●症例数：　2症例（非盲検、非対照試験）

●本品の使用方法：

Ⅲ度熱傷創に対して同種皮膚を移植し、その2～3週間後に同種皮膚を剥削し、本品を移植する

●有効性評価項目：

本品移植4週間後の移植部位における表皮形成率

●安全性評価項目：

本品移植4週間後あるいは上皮化完了までの長い方の期間に発生した有害事象

審査報告書30～32ページ

ジェイスの臨床試験成績の評価②

●有効性：

適用部位における表皮形成が確認された

「極めて有効」（表皮形成率100%）　1例

「有効」（表皮形成率50%）　1例

●安全性：

本品と因果関係が強く示唆される重篤な有害事象は認められていない

実施症例全2例の内、1例は移植62日後に死亡、生存1例は退院後の通院を拒否

審査報告書30～41ページ

ジェイスの臨床試験成績の評価③

●ジェイスの臨床上の位置づけ

- 標準治療が確立されておらず、自家植皮のための恵皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷（III度～深達性II度）を対象とする。
- 本品を新たな治療の選択肢として位置付ける。
- 本品の有効性、安全性情報が極めて限定的であるため、重症熱傷症例治療にふさわしい医療施設、医師に使用を限定する。

●現時点で有効性・安全性について得られている情報は極めて限られている

→製造販売後臨床試験及び使用成績調査を実施して情報収集し、その結果を適切に情報提供することが必要。

審査報告書44～47ページ

承認条件

1. 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。

2. 治験症例が極めて限られていることから、本品の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。

3. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報を早期に収集し、その結果については定期的に報告すること。

特性及び対象患者数を考慮し7年

4. 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等については、迅速に公開するとともに、使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。

5. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられるマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、新たな取扱いの基準が定められるまでの間、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

ジェイス審査の例から言えること

●~~再生医療製品であれば2例で承認される。~~

●製品特性、臨床上の位置付け（対象疾患の重篤性や既存の治療法と比較した有効性・安全性等）、及び否定できない感染症等の危険性におけるリスク/ベネフィットバランスにより、承認の条件は異なってくる。

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

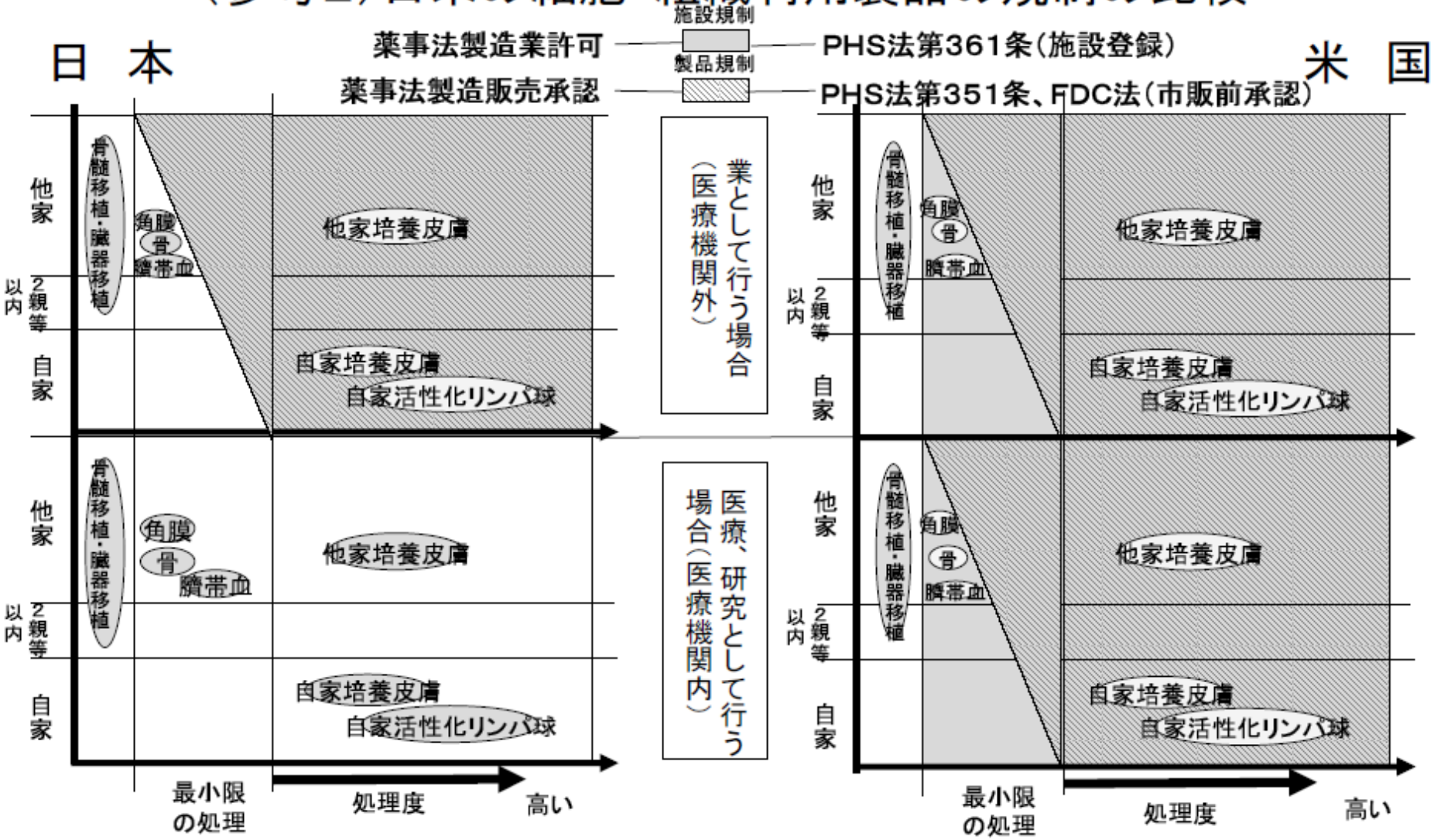
③生物由来製品に関連する規制

- 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

④細胞・組織加工製品承認審査の実例

⑤欧米における再生医療製品の規制

（参考2）日米の細胞・組織利用製品の規制の比較



- 米国では、業として行う場合も、医療、研究として行う場合も、細胞・組織利用製品を扱う場合には全て同じ規制がかかっている。図の　　で示すとおり、すべての取扱い施設について登録が必要で、ドナーの適切な選択、品質管理が要求される。
  また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどは、治験届が必要。市販する場合には、市販前承認が必要。
- 日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときのみ製造業許可が必要（医療、研究として行う場合は規制はない）。
  また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品等として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

厚生労働省HPより（2007年度資料）

米国におけるヒト細胞組織製品の規制

HCT/Ps(Human cells Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products)とは・・・

ヒトの細胞や組織から構成される、あるいはそれらを含む製品で、患者に対しimplantation、transplantation、infusion or transferの目的で用いられるもの。

HCT/Psとはみなさないもの

- 血管が入った器官
- 血液など（別に規定）
- 最低限の操作のみ行った骨髄
- 抽出物
- 異種由来

etc.

HCT/Psであっても市販前承認を必要としない条件（全てに該当すること）

- 最低限の処理（元々の細胞/組織の性質が変わらない）
- 元々と同じ場所で同じ機能に使用
- 組合せ製品でない
- 全身性の効果を持たない (自家移植, 2親等以内、生殖目的は除外)

（21 CFR Part 1271より抜粋）

HCT/Ps規制の基本的なポイント

●ウイルス等の感染症伝搬の防止
- 患者及びパブリックヘルスの安全確保

●ドナー適格性
- HIV、HBV、HCV、プリオンなどに関するスクリーニング

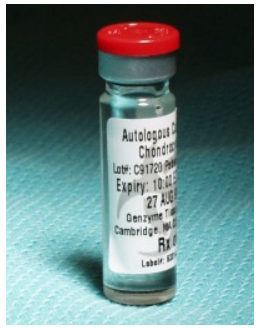
●Good Tissue Practice (GTP)
- 品質管理、従業員教育、作業手順の確立、製造施設管理、周辺環境のモニタリングとコントロール、適切な装置の使用と管理、装置や試薬受入における規格、組織採取における感染性因子混入防止、工程内管理とバリデーション、取り違え防止、製品の保存、出荷の基準と手順、ドナーと製造に係る記録の保存（基本的に製造後10年間及び適用後最低10年間）、遡及調査体制　など

求められる要件は本邦の「細胞・組織利用製品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」平成12年12月26日医薬発第1314号別添1に近い

米国での市販前承認関連法規制とHCT/Ps

区分	臨床試験・臨床研究の開始	承認
New Drugs	IND (Investigational New Drug)	NDA (New Drug Application)
Biologics	IND (Investigational New Drug)	BLA (Biologics license Application)
Class III Device	IDE (Investigation Device Exemption)	PMA (Premarket Approval) HUD (Humanitarian Use Device) ↓ HDE (Humanitarian Devise Exemption)

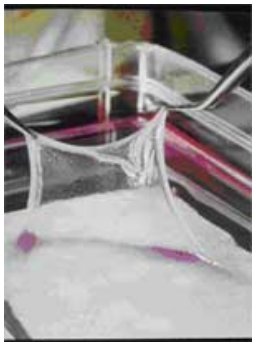
Genzyme Carticel



Genzyme HPより

BL #1233
Aug 22, 1997
(BL #1659
Jun 21, 2007)

Genzyme Epicel



Genzyme HPより

HDE #990002
Xenotransplantion
Oct 25, 2007

GLP
(Good Laboratory Practice)

GCP
(Good Clinical Practice)

cGMP ←ND & Biologics
(Good Manufacturing Practice)
QSR ←Device
(Quality System Regulation)
cGTP ←HCT/Ps上乗せ
(Good Tissue Practice)

・人道的使用目的
・対象は希少疾病
・有効性は未確認
・使用には要IRB承認

欧州における細胞組織利用医療品の規制

EC指令

細胞組織の採取、加工、細胞バンクなど → Tissue & Cells directive (2004/23/EC)

非臨床試験（GLP） → GLP directive (2004/10/EC, 2004/9/EC)

臨床試験（GCP） → Clinical Trial directive （2001/20/EC, 2005/28/EC）

製造品質管理（GMP） → GMP directive （2003/94/EC）

製造販売承認 → Medical product directive （2001/83/EC）

先進的治療法に関する**EC規則**

Regulation on Advanced Therapy (EC/1394/2007)

ヒト細胞製品に関する**EMEAガイドライン**（2008年9月施行）

Guideline on Human Cell-based Medicinal Products

EC共通の指令・規則に加え、加盟各国独自の規制もある

EU Regulation for Advanced therapy medicinal products (2007.11.13)

(EC/1394/2007)

10.12.2007 EN Official Journal of the European Union L 324/121

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 November 2007

on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission,

Having
Social

After c

Acting
of the

Whereas:

been defined in Annex I to Directive 2001/83/EC, but a legal definition of tissue engineered products remains to be laid down. When products are based on viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action should be considered as the principal mode of action. It should also be clarified that products which do not meet the definition of a medicinal product, such as products made exclusively of non-viable materials which act primarily by physical means, cannot by definition be

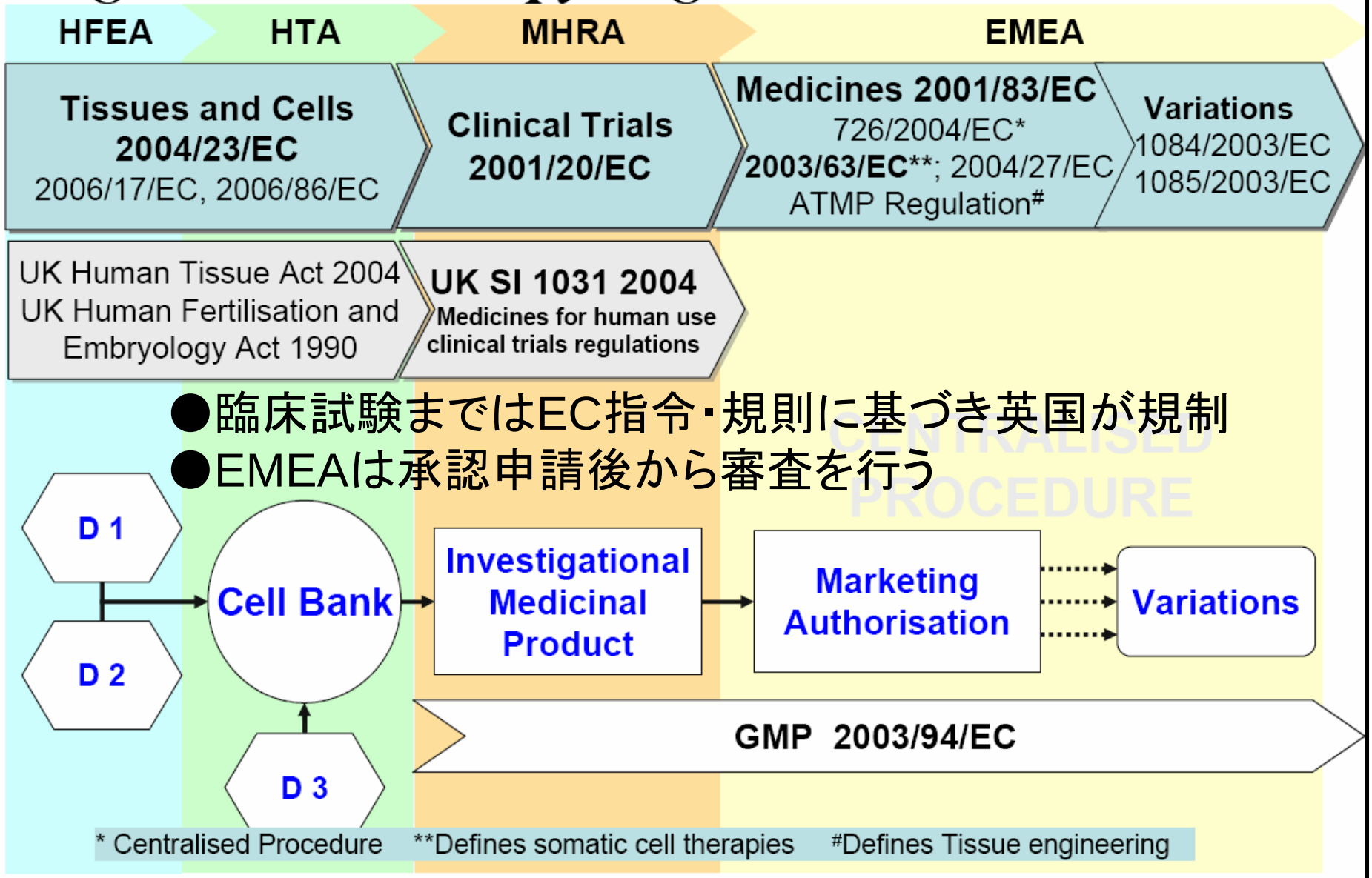
Medical
ulatory
prod-
tion of
kity of
ontain-
ch. For

these products, whatever the role of the medical device, the pharmacological, immunological or metabolic action of these cells or tissues should be considered to be the principal mode of action of the combination product. Such

EU圏内で行われる細胞治療、遺伝子治療製品等の薬事承認申請に対して、2008年末より適用
→従来、各国毎に行われていた承認審査が、欧州医薬品審査庁（EMEA)による中央審査に。

英国の臨床試験の規制状況（MHRA提供資料、一部改変）

e.g. stem cell therapy Regulation in the UK



●臨床試験まではEC指令・規則に基づき英国が規制

●EMEAは承認申請後から審査を行う

EUにおける最近の例（ChondroCelect）①

中央審査による初めての組織工学製品の市販承認推奨

European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 25 June 2009
Doc.Ref. EMEA/CHMP/383366/2009

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
SUMMARY OF POSITIVE OPINION*
for
CHONDROCELECT

European Medicines Agency
Press office

London, 26 June 2009
Doc. Ref. EMEA/CHMP/394741/2009

PRESS RELEASE
European Medicines Agency recommends first marketing authorisation for an advanced therapy medicinal product

Chondrocelectとは・・・

●自家軟骨細胞移植術用の製品（開発者はベルギーのTiGenix社）
●適応は成人の膝大腿骨顆の単一症候性軟骨欠損（ICRSグレードIII～IV）

EUにおける最近の例（ChondroCelect）②

Phase III　臨床試験の概要（The American Journal of Sports Medicine 2008; 36(2):235-246 ）

●試験：多施設、前向き、ランダム化、比較臨床試験

●比較対照：現時点での標準的療法（マイクロフラクチャー）

●対象患者：成人大腿骨顆部症候性軟骨欠損患者（18～50歳、ICRSグレードIII～IV、欠損面積1～5 cm^2）

●施設：（ベルギー、オランダ、ドイツ、クロアチアの整形外科センター 13施設）

●症例数：118名

- ChondroCelect群 57名・・・デブリドマン後欠損2.6±1.0 cm2
- 標準的療法群 61名・・・デブリドマン後欠損2.4±1.2 cm2

望ましくない試験計画の例としては・・・
少数施設、非盲検単腕試験（不適切なヒストリカルコントロールの使用）、少数目標症例など

EUにおける最近の例（ChondroCelect）③

Phase III　臨床試験の概要（つづき）

●有効性評価項目：

－　生検組織像・・・1年後の修復部中心全層軟骨（直径2 mm）の組織切片染色像（HE染色・サフラニンO染色・抗II型コラーゲン抗体）をデジタル画像化し、盲検化された独立の病理学者が評価。

－　臨床症状の改善・・・6・12・18ヶ月後のKOOS (Knee Injury and Osteoartritis Outocome Score)スコアによる症状緩和・機能改善・QOL。

●安全性評価項目：

－　生理検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、有害事象

望ましくない試験計画の例としては・・・
主観的で曖昧な有効性/安全性評価

EUにおける最近の例（ChondroCelect）④

Phase III　臨床試験の概要（つづき）

●結果

－　有効性：

組織形成は標準的療法群より優れており、より線維化の少ない硝子軟骨様組織が形成された。臨床症状の改善は標準的療法群とほぼ同等。12、18ヶ月後の痛みと機能では若干優位。

－　安全性：

標準的療法群とほぼ同等（有害事象は関節痛、軟骨肥大、関節摩擦音、関節腫脹など）

フォローアップは移植後5年間（TiGenix社プレスリリースより）

望ましくない試験計画の例としては・・・
不十分なフォローアップ

頂いたご質問への回答 13

Q：海外の規制（FDAなど）との整合性はどのように確保されているのか？（同様の質問有）

A：特に整合化は行われてはいませんが、品質、安全性及び有効性に対する基本的な考え方に、大きな違いがあるとは考えません。

細胞・組織加工製品の開発について頂いた、その他のご質問への回答

頂いたご質問への回答 14

Q：細胞培養関連の器具の場合、ほとんどが試薬グレードしかなく、臨床用グレードとしてメーカーが販売している培養皿や培養液がほとんどない場合、実験用グレードの培養皿や培養液を使用しても差し支えないのか？（同内容の質問複数有り）

A：細胞組織以外の原材料及び製造関連物質については、製造に必須であるか、感染性因子に対する安全性は十分確保されているか等の適格性を示すとともに必要に応じて規格を設定し適切な品質管理を行うことが必要です。（参照：ヒト自己指針・ヒト同種指針、第2章、第1、2）

頂いたご質問への回答 15

Q：細胞培養に用いる部材や、scaffold（この場合は幹細胞と同時に体内にて使用することも想定）の安全性確認の範囲

A：（先のAに加え、）そのもの自体の安全性（生体吸収材料の場合は分解生成物に関して必要な試験実施）や、細胞に及ぼす影響についても評価する必要があります（自己・同種指針の「非細胞・組織成分と組み合わせる場合」を参照）。また、生物学的安全性に係る通知などもご参照願います。

頂いたご質問への回答 16

Q：自家製品の品質に関する考え方（個体間のばらつきをどの様に考えているのか）？

A：品質管理は、臨床使用における一定の有効性・安全性を、製品の物質的な面から恒常的に確保することを目的とします。自家製品の場合、その製品の品質特性や実際の個体間のばらつきの範囲を踏まえ、それが有効性・安全性に与える影響及び実現可能な品質管理の範囲を考慮して、品質管理試験項目、試験方法、判定基準や規格値等を設定することが必要と考えます。

頂いたご質問への回答 17

Q：間葉系幹細胞等は学会でコンセンサスの得られた表面マーカーはなく、純化の方法は確立されていないが、CPCでの品質管理の場合、どうやって目的の細胞と定義すれば良いか？（同様の質問有）

A：細胞の同定や確認方法等が十分に確立されていない場合には、細胞や製品の特性解析の結果等に基づき、表面マーカーのみならずその他の特性・性質等を指標とすることや、複数の指標を組合せること等が考えられます。開発段階で適切な品質管理指標を設定できない場合は、候補となる指標について情報を蓄積し、臨床試験結果や製造販売後の有効性・安全性情報との関係を検討し、さらに品質管理を充実して行くことが重要と考えます。

頂いたご質問への回答 18

Q：インプラント型再生軟骨の作製を行っていますが、検査に関して、項目と基準値は決まっているか、その際に、検査用として本品以外を同時に作って検査をしても可能なのでしょうか？完成品に関してですが、有効期限はきまっているのでしょうか？

A：品質管理試験項目と基準値は、製品の特性に応じてケースバイケースの設定が必要となります。品質管理試験用の検体としては、たとえば必要な最終製品に品質管理用を加えた数（量）を製造し、検査時に無作為に抜き取る、細胞懸濁液等から検査用サンプルを採取するなどが考えられます。最終製品の有効期限についても、各製品ごとに、安定性試験の結果等に基づき適切に設定することが必要となります。

頂いたご質問への回答 19

Q：培養に未承認製剤を用いることの是非、（未承認製剤の患者体内への持ち込みはないという前提で）および安全性の担保の取り方。その際の安全性試験は？

A：どのような製剤か、またその使用方法や使用量等にもよりますが、一般的に、当該製剤が培養に必要であることの説明が必要です。安全性の確認に関しては、①当該製剤の品質管理等が医薬品・医療機器の原材料として適切であるかの説明、②最終製品における当該成分の残留量の確認、③最終製品に残留して人体に投与された場合の安全性評価、④最終製品への残留量に関する規格設定の必要性の検討などが考えられます。

頂いたご質問への回答 20

Q：長期（生涯）適用を期待する場合、効果持続期間および安全性を推測するための長期動物試験は必要か、必要なら、何か月程度まで見ておく必要があるか？（同様の質問有）

A：動物試験はできる限り製品の特性や期待する効能、効果、使用目的等に応じた試験とすることが望ましいと考えられ、必要な試験は各製品によって異なると考えます。試験デザイン（観察期間を含む）、動物モデル（疾患モデルを含む）、製品あるいは動物由来細胞・組織製品モデル等の設定根拠、またそれらを用いた試験の実施可能性（限界）等を説明し、試験の妥当性を説明する必要があります。

頂いたご質問への回答 21

Q：将来、ある培養方法が、安全性の前例が複数例確保された培養法となれば、それと同一の培養法であれば、培養増幅された治療用細胞の癌化否定試験数/期間を減ずることは可能か？

A：細胞・組織加工製品は、化学合成医薬品や器具・機械等の医療機器と異なり、製造方法が同一であっても、由来細胞、培地成分、使用する器具類、操作条件などの相違が品質に影響する可能性を否定できないことから、原則として、製品ごとに安全性試験を実施することが必要と考えます。また、製品に期待される臨床上の位置付けによっても、必要な試験は異なります。なお、試験の規模や期間等の設定について、前例となる製品や論文報告等を引用し、その妥当性を説明することは可能と考えます。

頂いたご質問への回答 22

Q：有効性のデータは臨床試験でとればよいと理解していますが、確認申請において、どこまでデータが必要ですか？

A：実験動物や細胞などを用い、技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される効果を検討してください。適当な動物由来製品モデルや疾患モデル動物があれば治療効果の検討に用いてください。確認申請では、当該製品による治療が他の治療法と比較してはるかに優れて期待されることが国内外の文献や知見等により明らかである場合は必ずしも詳細な実験的検討は必要ありません。（参照：ヒト自己指針・ヒト同種指針第5章）

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
- 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。

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。

講演は以上で終了です
お疲れ様でした

意見交換会までの間にアンケートのご記入をお願いいたします