

細胞組織加工製品専門部会における課題案について

生物系審査第二部
品質管理部

1. 細胞組織加工製品（再生医療製品）のリスク・ベネフィット評価の考え方について【生物系審査第二部】

（1）品質関係

品質特性及び製造・品質管理等について、治験実施や承認申請時点等、開発段階に応じて必要とされるレベルの大ききイメージ（製品の性質等カテゴリーに分けて考える必要性も含む）を作りたい。

（2）非臨床試験

非臨床安全性試験、効力または性能（POC）を裏付ける試験として、治験実施や承認申請時点等、開発段階に応じて必要とされる情報（質・量）のレベルの大ききイメージ（製品の性質等カテゴリーに分けて考える必要性も含む）を作りたい。

（3）臨床的有用性、POC（Proof of Concept）

臨床評価の考え方について、既承認製品及び欧米の類似製品で実施された臨床試験や、国内外で承認されている細胞組織加工製品、欧米のガイドライン等も考慮して、細胞組織加工製品を国内開発する際の臨床試験デザインのサンプルイメージを作りたい。特に、臨床試験で求める有効性のレベルについて、対象疾患や非臨床で確認された効果等によりカテゴリー分けする必要性も含めて、エンドポイント（性能確認、臨床的有効性等）のイメージについても触れたい。

（4）その他

PMDA がコメントしたこと（またはコメントしたと聞いている等の又聞きでも結構です）の問題点や不条理とされる内容を指摘いただき、事実内容と今後の PMDA の考え方・方針を整理したい。

2. 再生医療製品の製造管理・品質管理について【品質管理部】

（1）品質の恒常性確保、無菌保証や検体の妥当性等について、実際の製造プロセスの情報を元に現状を理解しながらより適切な品質保証のあり方を整理したい。

細胞組織加工製品(再生医療製品)の評価について

生物系審査第二部

製品開発

品質試験

非臨床試験

臨床試験

通常の医薬品・医療機器

細胞組織加工製品

確認申請

確認

治験届

承認申請

承認

製品の品質・安全性等から
ヒトへの投与の妥当性を評価

再生医療における制度的枠組みに関する検討会の
議論を受けた制度の改変

- ・確認制度の廃止(2011年8月)
- ・PMDAにおいて薬事戦略相談(2011年7月～)を開始し代替

1. 原材料について

(1) 感染症伝搬の防止対策

① 使用される全ての生物由来成分の列挙

✓ たとえば原材料となる細胞・組織、培地に含まれる成分、酵素、血清など

② これら各成分は生物由来原料基準への適合性が確認できるか。

✓ たとえばドナー(ドナー動物)スクリーニング、ドナー動物の飼育管理、細胞・組織の採取方法、病原体の不活化・除去、ウイルス否定試験など。ウシ等由来成分については原産国や使用部位など。

2. 中間・最終製品の品質について

(1) 品質管理方法

① たとえば外観、細胞数、生細胞率、目的細胞／目的外細胞の含有量、不純物等の目的外の物質に関する試験・基準が設定されているなど、品質(性能や性質)が一定範囲内に管理されることが確認できるか。

② エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験など感染性物質に関する試験・基準が設定され、品質上、一定の安全性が確保されることが確認できるか。

(注) 品質管理は、最終製品を用いる試験、工程内での試験、特に不純物など製造工程のバリデーションで担保することなども考えられ、製品により適切な管理方法が異なります。

(2) 最終製品の安定性

① 性能や性質、安全性の基準を満たす品質を担保する貯法、有効期限等が確認できるか。

3. 非臨床安全性について

製品により試験の要否は異なります。また、実施する試験内容も製品特性などにより異なります。

- (1) 製造工程由来の不純物の評価(最終製品に含まれる不純物の種類や量について安全性評価)
- (2) 造腫瘍性についての評価
- (3) 製品特性、適用方法などを踏まえた一般毒性についての評価(特に心血管系、中枢神経系、呼吸器系等の生命維持に関わる機能への影響に留意)

4. 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の規定に基づき実施が許可された臨床研究の実施計画書と同一の内容の治験を実施する場合

- (1) 細胞組織加工製品としての品質及び安全性の確認については、治験実施が認められないまでのデータ不足はないものと考えられることから、薬事戦略相談の積極的活用は考慮しないことで差し支えない。
- (2) 初回治験計画届出時には、承認申請を見据えた治験実施に求められる内容について重点的に調査する。

細胞組織加工製品（再生医療製品）関連の主なガイドライン

（平成 24 年 9 月 13 日現在）

1. 指針及び疑義解釈等

1	ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 6 号
2	ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 5 号
3	ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 4 号
4	ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 3 号
5	ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	平成 24 年 9 月 7 日 薬食発 0907 第 2 号
6	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の疑義解釈について	平成 23 年 2 月 14 日 医政研発第 0214 第 1 号
7	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針	平成 22 年 11 月 1 日 厚生労働省告示第 380 号
8	臨床研究に関する倫理指針質疑応答集（Q&A）について	平成 21 年 6 月 12 日 医政研発第 0612001 号
9	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 事務連絡
10	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
11	臨床研究に関する倫理指針	平成 20 年 7 月 31 日 厚生労働省告示第 415 号
12	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 事務連絡
13	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ついて	平成 20 年 2 月 8 日 薬食発第 0208003 号

2. 関連する指針、通知等

(1) 品質及び安全性の確保

1	「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドランスに関する質疑応答集 (Q&A)」について	平成 24 年 4 月 2 日 事務連絡
2	「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドランス」について	平成 24 年 4 月 2 日 薬食審査発 0402 第 1 号
3	薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について	平成 23 年 6 月 30 日 薬食発 0630 第 2 号
4	医薬品・医療機器薬事戦略相談事業の実施について	平成 23 年 6 月 30 日 薬機発第 0630007 号
5	再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて	平成 23 年 4 月 28 日 医政発 0428 第 7 号 薬食発 0428 第 1 号
6	ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針	平成 22 年 5 月 20 日 文部科学省告示第 88 号
7	ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針	平成 22 年 5 月 20 日 文部科学省告示第 87 号
8	ヒト ES 細胞の使用に関する指針	平成 22 年 5 月 20 日 文部科学省告示第 86 号
9	治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）に関する Q&A について	平成 21 年 7 月 2 日 事務連絡
10	生物由来原料基準	平成 15 年 5 月 20 日 厚生労働省告示第 210 号 <改正履歴> 平成 21 年 7 月 1 日 厚生労働省告示第 343 号 平成 17 年 3 月 31 日 厚生労働省告示第 177 号 平成 16 年 7 月 5 日 厚生労働省告示第 262 号
11	「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確保について」の一部改正について	平成 21 年 5 月 18 日 薬食発第 0518001 号

12	治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について	平成 20 年 7 月 9 日 薬食発第 0709002 号
13	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 薬食監麻発第 0327025 号
14	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）製造工程変更に伴う同等性／同質性評価について（ICH-Q5E）	平成 17 年 4 月 26 日 薬食審査発第 0426001 号
15	生物由来製品及び特性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 医薬発第 0520001 号
16	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（ICH-Q6B）	平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 571 号
17	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について	平成 12 年 12 月 26 日 医薬発第 1314 号
18	細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する考え方	平成 12 年 12 月 26 日 医薬発第 1314 号別添 1
19	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（ICH-Q5D）	平成 12 年 7 月 14 日 医薬審第 873 号
20	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について（ICH-Q5A）	平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号
21	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）の安定性試験について（ICH-Q5C）	平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 6 号
22	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（ICH-Q5B）	平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号

（2）安全性評価等

1	「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）	平成 24 年 8 月 16 日 事務連絡
2	医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方に関する質疑応答集（Q&A）について	平成 24 年 4 月 23 日 薬食機発 0423 第 2 号
3	医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について	平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発 0301 第 20 号

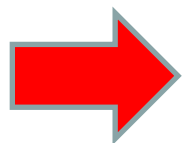
4	バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (ICH S6 (R1))	平成 24 年 3 月 23 日 薬食審査発 0323 第 1 号
5	次世代医療機器評価指標の公表について (歯周組織治療用細胞シート等)	平成 23 年 12 月 7 日 薬食機発 1207 第 1 号
6	医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式 (ICH-E16)	平成 23 年 1 月 20 日 薬食審査発 0120 第 1 号 薬食安発 0120 第 1 号
7	次世代医療機器評価指標の公表について (関節軟骨再生等)	平成 22 年 12 月 15 日 薬食機発 1215 第 1 号
8	次世代医療機器評価指標の公表について (角膜内皮細胞シート等)	平成 22 年 5 月 28 日 薬食機発 0528 第 1 号
9	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス (ICH-M3 (R2))	平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号
10	次世代医療機器評価指標の公表について (重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート等)	平成 22 年 1 月 18 日 薬食機発 0118 第 1 号
11	次世代医療機器評価指標の公表について (次世代型人工心臓等)	平成 20 年 4 月 4 日 薬食機発第 0404002 号

再生医療製品の製造管理・品質管理

品質をしっかりと確保するために

- 当該分野のPMDAのGMP/QMS調査経験は少ない
過去に2品目(医療機器)のみ
- 製品が多種多様
(培養皮膚、培養骨・軟骨、末梢血の造血幹細胞等)
→工程のリスクは何か? 恒常性の担保はどのように?

実際の製造現場等の実態を十分に確認させて
頂きながら、品質確保、品質保証に関する事項
として、主に次に挙げる点について、意見交換
させて頂くことは可能か?



先生と意見交換したい事項

- 細胞や原材料、製造プロセスなどにおける
品質の変動と制御の方法
(恒常性: プロセスバリデーションの実施方法)
- 無菌保証のアプローチ
- 工程管理 / 品質管理用検体の妥当性(均一性)