

再生医療等製品のMFの課題と相談状況について

令和3年12月14日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部

本日の話題

1. 再生医療等製品の品質確保における主な課題
2. 原薬等登録原簿登録の対象について
3. 原薬等登録原簿登録申請時の留意点
4. 再生医療等製品材料適格性相談について

本日の話題

1. 再生医療等製品の品質確保における主な課題
2. 原薬等登録原簿登録の対象について
3. 原薬等登録原簿登録申請時の留意点
4. 再生医療等製品材料適格性相談について

再生医療等製品の品質確保における主な課題(1)

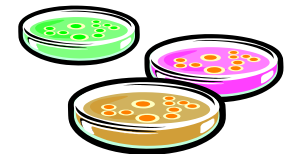
- 原料等管理

- ✓ 原料等から期待する製品が製造可能か
- ✓ 感染症伝播の防止対策等の安全性の確保がされているか



- 製造方法の確立

- ✓ 期待する製品を製造するための頑健な製造方法
- ✓ 産業化を見据えた製造方法(培養方法等)
- ✓ 中間・最終製品の品質管理の適切性
- ✓ 保存安定性(貯法、有効期限等と合わせ輸送方法も検討)



再生医療等製品の品質確保における主な課題(2)

評価段階	評価内容	基準・指針等*
原料等管理	・ ドナースクリーニング ・ 動物の飼育管理 ・ ウイルス試験結果等の受入れ規格 ・ セルバンクの解析・管理試験等	生物由来原料基準 ICH-Q5A ICH-Q5B ICH-Q5D 等
製造工程	・ (ウイルス不活化・除去工程) ・ 工程処理条件 ・ 工程内管理	ICH-Q5A ICH-Q6B ヒト動物通知 等
中間体及び最終製品の試験	・ ウイルス検出試験 ・ 規格及び試験方法 ・ 品質恒常性	日本薬局方 ICH-Q5A ICH-Q5C ICH-Q6B 等

* 生物系製品全般の品質評価に参考となるガイドラインを含む。

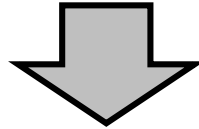
- ・ 生物由来原料基準 (H15.5.20 厚生労働省告示第210号)
- ・ ICH-Q5A: ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 (H12.2.22 医薬審第329号)
- ・ ICH-Q5B: 組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析 (H10.1.6 医薬審第3号)
- ・ ICH-Q5C: 生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験 (H10.1.6 医薬審第6号)
- ・ ICH-Q5D: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析 (H12.7.14 医薬審第873号)
- ・ ICH-Q6B: 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 (H13.5.1 医薬審発第571号)
- ・ ヒト動物通知: 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 (H12.12.26 医薬発第1314号)

再生医療等製品開発促進のためのひとつの手段

ノウハウや知的財産の保護の観点から、原料等の情報の詳細を製造業者間、製造業者と治験計画届出者間又は申請者間での開示が困難となる場合がある。



原薬等登録原簿(MF)制度の利用



原料等製造者の知的財産を保護、審査業務の効率化



再生医療等製品開発の促進

本日の話題

1. 再生医療等製品の品質確保における主な課題
2. 原薬等登録原簿登録の対象について
3. 原薬等登録原簿登録申請時の留意点
4. 再生医療等製品材料適格性相談について

原薬等登録原簿(MF)制度とは

医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認審査において、申請者以外の者(MF登録者)が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該MF登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図る制度。

- 薬機法第80条の6に基づき、原薬等の製造業者が、保有する原薬等に関する品質・製造方法等に係るデータ等の情報(いわゆるノウハウ)を審査当局に任意で登録。
- 登録された情報は、承認申請時には、承認申請書及び添付資料に一部代わるものとして取り扱われる。過去の審査において審査済みのMFについては、治験実施時には、治験計画届書の添付資料に一部代わるものとして取扱われる。

(注意) MF登録にあたって、PMDAは、様式の不備等の確認は行いますが、**登録されたMFの内容に対する評価は、当該MFが引用された(最終)製品を利用した承認申請の時まで行いません。**したがって、**MFに登録されたからといって、PMDAが当該原薬等の品質や安全性等を保証したことにはならないことにご留意ください。**

登録の対象・区分

- 再生医療等製品原材料としての登録の対象
細胞、培地、培地添加物、細胞加工用資材等
- 登録の区分（登録品目数は令和3年8月31日公示時点で合計4570品目）
「その他」（313品目）
 - 培地／培地添加物（16品目）
 - 細胞加工用原材料等（266品目）
 - 組織保護用原材料（1品目）
 - 細胞（2品目）

登録を受けた原材料は、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の区分の別によらず、利用可能。

※MF登録の可否等についてのご相談は再生医療製品等審査部の事前面談をご活用ください。

登録対象となる再生医療等製品の原材料の例

細胞

- 株化された細胞が再生医療等製品等の原薬等の製造における原材料と判断される場合。ヒト幹細胞（ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞）が含まれる。

培地・培地添加物成分（血清添加物、成長因子、サイトカイン等）

- その成分若しくは分量が企業の知的財産であるもの又は生体由来成分であって、製造販売業者等に詳細情報を全て開示することは必要ではないが、審査等において規制当局に明らかにすることが必要となるものが対象。
- 既存の使用実績に基づき、以下の登録は差し控えていただきたい。
 - 成分、組成等が公知とみなされるもの（DMEM、MCDB、HAM、RPMI等）
 - 抗生物質産生細菌等のクラシカル発酵を応用した原薬の製造の用に供する培地
 - その詳細について承認申請書の製造方法欄等への記載が求められていないもの

本日の話題

1. 再生医療等製品の品質確保における主な課題
2. 原薬等登録原簿登録の対象について
3. 原薬等登録原簿登録申請時の留意点
4. 再生医療等製品材料適格性相談について

原薬等登録原簿登録申請書

様式第二百十（第二百八十条の三関係）

原薬等登録原簿登録申請書

登 録 区 分 (原 薬 等 の 種 類)	
原 薬 等 の 名 称	
製 造 所 の 名 称	
製 造 所 の 所 在 地	
成 分 及 び 分 量 又 は 本 質	
製 造 方 法	
規 格 及 び 試 験 方 法	
安 定 性 に 関 する 情 報	
貯 蔵 方 法 及 び 有 効 期 間	
安 全 性 に 関 する 情 報	
製造業の許可区分若しくは登録区分又は外国製造業者の認定区分若しくは登録区分	
製造業の許可番号若しくは登録番号又は外国製造業者の認定番号若しくは登録番号及び年月日	
原薬等国内管理人	氏 名
	住 所
備 考	

上記により、原薬等登録原簿の登録を申請します。

年 月 日

住 所 (法人にあつては、主たる事務所の所在地)

氏 名 (法人にあつては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/procedures/0004.html>

登録申請書の作成時の留意点(1)

1. 登録区分欄(※必須)

- 「四 その他(包装材料等)」と記載

2. 原薬等の名称欄(※必須)

- 「細胞・～(販売名等)」
- 「培地/培地添加物・～(販売名等)」
- 「細胞加工用原材料等・～(販売名等)」と記載

3. 製造所の名称欄(※必須)

- 「登録品を製造する製造所の名称」を記載

4. 製造所の所在地欄(※必須)

- 「登録品を製造する製造所の住所」を記載

「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものの原薬等登録原簿登録申請書
及びその申請書に添付すべき資料の作成要領について」

(平成25年3月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

登録申請書の作成時の留意点(2)

5. 成分及び分量又は本質欄（※必須）

- 細胞の場合は、細胞及びその保存液の成分、分量等
- 培地の場合は、成分*及び分量
- 培地添加物（血清、成長因子、サイトカイン等）の場合は、その本質、成分*、分量等

* ヒト又は動物に由来するものは、成分ごとに、例えば以下の情報を記載

- ① 原材料となるヒト又は動物由来成分の由来（動物種、原産国、使用部位等）
- ② ドナースクリーニングの内容（検査項目や検査方法を含む）
- ③ 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法
- ④ 品質及び安全性の確保の観点から重要と考えられる製造工程

登録申請書の作成時の留意点(3)

6. 製造方法欄

(1) 原材料とその受入

- 必要に応じて、登録品の原材料*を示し、原材料ごとの規格を記載。なお、受入時に検査を実施する場合は、その検査の名称、方法、判定基準を記載

* ヒト又は動物に由来する成分にあたるものについては、原材料規格に「5 成分及び分量又は本質欄」で記載が求められている情報を含めて記載

(2) 各製造工程の製造方法(※必須)

- 製造工程のうち、細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理に相当する工程がある場合は、製造工程名を明記
- 登録品が細胞である場合は、各製造工程中の製造方法の内容を、原材料、プロセス・パラメータ、工程管理等を含めて記載し、工程内管理試験として設定している試験の項目、判定基準を記載
- セル・バンク・システムを持つ登録品の場合は、セル・バンクの調製方法を記載し、更新を予定するものについては、更新頻度、更新方法、適格性の判定基準等を記載

登録申請書の作成時の留意点(4)

7. 規格及び試験方法欄

- 必要に応じて、登録品の規格及び試験方法として設定している試験の項目、試験方法、適否判定基準を記載

8. 安定性に関する情報欄

- 必要に応じて、安定性試験結果等に基づき記載

9. 貯蔵方法及び有効期限欄(※必須)

- 登録品の貯蔵方法、有効期限を記載

10. 安全性に関する情報欄

- 関連情報を記載

11. 製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分欄

- 必要に応じて、取得している(又は許可申請中、認定申請中の)製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分に該当するコードを記載

登録申請書の作成時の留意点(5)

12. 製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日欄(※必須)

- 許可番号又は認定番号欄には、該当する製造業の許可又は外国製造業者の認定番号を記載
- 許可年月日又は認定年月日欄には、その許可又は認定年月日(有効期間の始期)を記載
- なお、許可又は認定が不要の場合には、ダミー番号及びダミー年月日を記載

	許可・認定番号	許可・認定年月日	許可・認定区分
製造業許可が不要である製造所	99AZ555555	平成24年12月28日	医薬品 一般
外国製造業認定が不要である製造所	AG99955555	平成24年12月28日	医薬品 一般

13. 原薬等国内管理人欄

- 外国において製造される登録品においては、原薬等国内管理人を選任し、その名称と住所を記載

申請登録時に添付が必要な資料等

添付する資料	細胞	培地/培地添加物、その他の細胞加工用原材料等
1 製造方法		
(1) 登録品の原材料		
起源及び由来、選択理由	○	△
細胞・組織の特性と適格性	○	×
ドナーの選択基準、適格性	○	△
ドナーに関する記録	○	△
細胞・組織の採取・保存・運搬	○	×
製造に使用する原材料及び製造関連物質の一覧	○	○
製造に使用する原材料及び製造関連物質の規格	○	○
(2) 製造工程		
製造工程の概略	○	△
各製造工程の製造方法	○	△
工程内管理試験の一覧	○	△
工程内管理試験の設定根拠	○	△
(3) 特性解析		
特性解析	○	△
製造方法の恒常性及び妥当性	○	△
2 規格及び試験方法		
(1) 規格及び試験方法	○	○
(2) 規格及び試験方法の妥当性	○	△
(3) 試験に用いた検体の分析結果	○	△
3 安定性に関する情報		
安定性に関する試験方法及び結果の一覧	△	△
安定性に関する試験の妥当性や詳細	△	△
凍結及び融解操作に伴う安定性	△	×
運搬に関する安定性	△	×
4 貯蔵方法及び有効期限	○	○
5 安全性に関する情報		
安全性に関する試験と結果の一覧	○	○
安全性に関する試験の詳細と妥当性	○	○

○…添付が必要となる資料

△…基本的に添付不要だが必要な場合がある資料

×…添付が不要となる資料

添付資料作成時には、以下の通知を参照

- 「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号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 「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号厚生労働省医薬食品局長通知)

「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものの原薬等登録原簿登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領について」

(平成25年3月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

MF登録事項の開示に関する留意点

- 製品の安全性に直接関わる情報は、製造に関連するものの情報も含め製造販売業者等が把握しておくべき情報です。
- 登録された情報のうち、審査等の際にその必要性を鑑みて製造販売業者等のMF利用者に対し開示を求める場合があること、また、例えば、ある製品の製造に利用する目的で登録されたMFを別の製品で利用する場合に、使用目的や使用方法が異なると安全性に影響する情報の範囲が変わり、審査等において製造販売業者等に開示すべきとされる情報が異なる場合があることにご留意ください。

製造販売業者等が把握しておくべき情報の例：

- 培地等の各成分の含有量（安全性評価に係る生理活性物質、毒物・劇物、重金属等）
- 細胞、培地成分等の生物由来原料基準の各要件への対応状況
- 製造工程中の細菌、真菌、ウイルス不活化／除去処理の方法
- ドナーに対して実施した試験
- 規格試験の結果

本日の話題

1. 再生医療等製品の品質確保における主な課題
2. 原薬等登録原簿登録の対象について
3. 原薬等登録原簿登録申請時の留意点
4. 再生医療等製品材料適格性相談について

再生医療等製品材料適格性相談(1)

登録されたMFの内容に対する評価は、当該MFが引用された(最終)製品を利用した承認申請時まで行わないが、材料適格性相談においては、材料の生物由来原料基準への適合性について、機構と合意を得ることが可能。

再生医療等製品材料適格性相談とは(H28.8~)

- 再生医療等製品の製造に使用されるヒト・動物由来成分を含む材料(培地等、最終製品の構成成分とならないもの)を対象に、生物由来原料基準への適合性について、1相談につき1材料の範囲で指導及び助言を行う相談。
- 適格性が確認された場合は、当該材料の供給業者に、確認書を発行する。
- 材料の供給業者から材料使用者(再生医療等製品の開発者)に確認書を提示いただき、材料使用者から機構に当該確認書を提示いただくことで、材料の生物由来原料基準への適合性を確認済みのものとして処理できる。
- 原則として、相談実施時期は、当該材料が使用された加工細胞等が初めてヒトに投与される前の開発初期段階を想定している(使用される製品が確定していない場合でも相談申込み可能)。

※ 1相談の対象範囲となる1材料の定義については事前面談において個別に調整をするものとする。

材料使用者からの問合せへの対応に要する労力の軽減及び時間の短縮が可能となる。

再生医療等製品材料適格性相談(2)

確認書に記載される内容

材料使用者(再生医療等製品の開発者)に提供すべき以下の安全性に関する事項が記載される。

- 成分もしくは成分の製造にヒト・動物由来成分が使用されている場合は、その成分名、由来動物、ウイルスに対する不活化／除去工程及び当該成分の生物由来原料基準への適合性。
- 含まれる成分のうち、ヒトへ曝露した際に安全性上懸念される成分(例えば、毒物及び劇物取締法及び労働安全衛生法に指定されている物質、重金属、生理活性物質、抗生物質等)の成分名及び含量。
- もしくは上記成分が含まれていない旨。

(注意)

材料使用者が相談対象の材料を用いて製造した製品を製造販売承認申請する際には、当該材料について確認書を以て説明するのではなく、材料使用者(申請者)が自ら成分等の安全性情報について説明する必要があることにご留意ください。

関連通知等

【参事官通知】

★ 細胞、培地等のMF登録に関するもの

「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」

(平成26年8月12日薬食機参発0812第5号厚生労働省大臣官房参事官通知)

【課長通知】

「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」★

(平成26年11月17日薬食審査発第1117台3号、薬食機参発117第1号
厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省大臣官房参事官通知)

【事務連絡】

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について」

(平成17年7月28日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)」

(平成17年12月20日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について(その3)」★

(平成24年12月28日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものの原薬等登録原簿登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領について」★

(平成25年3月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

「細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するものに係る原薬等登録原簿登録申請書及びその申請書に添付すべき資料の作成要領に関するQ&Aについて」★

(平成25年4月15日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)



原薬等登録原簿(MF)制度について、**PMDA**のHPをご参照ください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0007.html>