

第4回ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の 見直しに関する専門委員会	資料 3
平成21年8月25日	

# 細胞・組織加工製品の 確認申請について

平成21年8月25日

第4回ヒト幹細胞指針見直し検討委員会

医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部

鹿野真弓

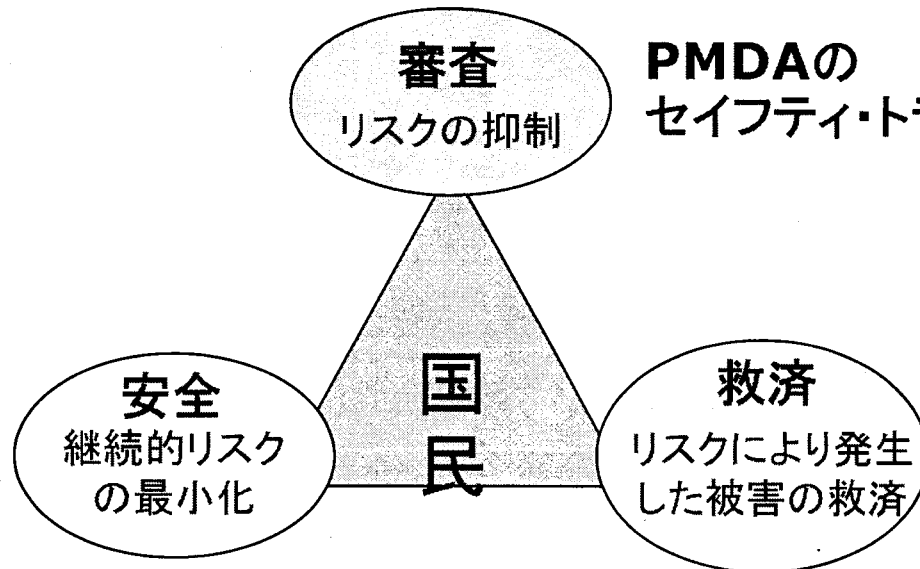
独立行政法人  
医薬品医療機器総合機構(PMDA)

厚生労働大臣の委託による下記の業務を通じて、  
国民保健の向上に貢献する

**承認審査業務**  
医薬品・医療機器の開  
発相談及び承認審査

**安全対策業務**  
医薬品・医療機器の市販  
後安全性情報の収集、  
分析、提供

**健康被害救済業務**  
医薬品による副作用、感  
染等の健康被害の救済



**PMDAの  
セイフティ・トライアングル**

常勤役職員数:

2004.4 256名

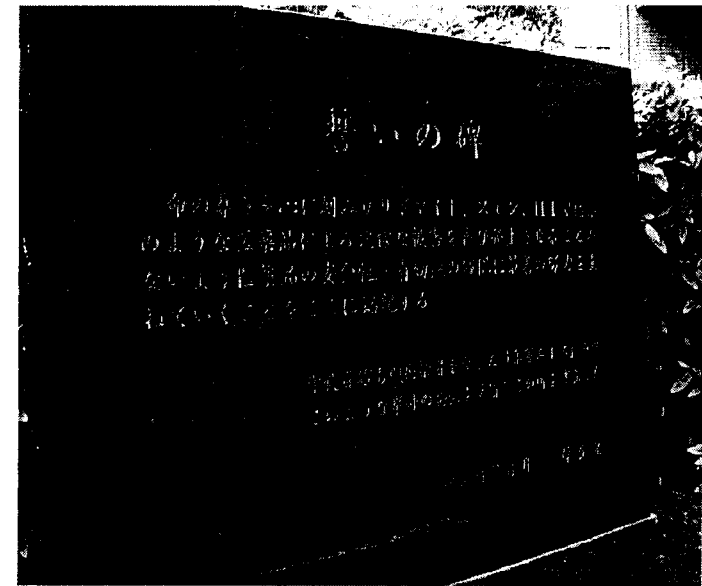
2006.4 319名

2009.4 521名

外部専門家 約900名

# 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、現在も改善の努力が継続されている。
- 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、生物由来原料の感染リスク
    - 生物由来製品の指定、  
生物由来原料基準 等(H15)



# 薬事規制のジレンマ

## 規制の必要性

- 世界的に、副作用被害を契機に薬事規制が作られ強化されてきた。
- 医薬品等の品質・有効性・安全性を適切に評価しないと、副作用被害が拡大する。

## 一方で...

- 規制強化は開発期間の長期化、コスト増大につながる。
- その薬を必要とする患者さんの手になかなか届かない。

良い薬を早く  
使えるように！

# 薬事規制は何のため？

- 薬事法の目的


## 第一章(目的)第一条

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。

医薬品の開発や使用に関する膨大な経験と、その時点の科学的知見に基づき、品質・有効性・安全性のセーフティーガードを維持しながら、開発を効率的に進めるための仕組み。

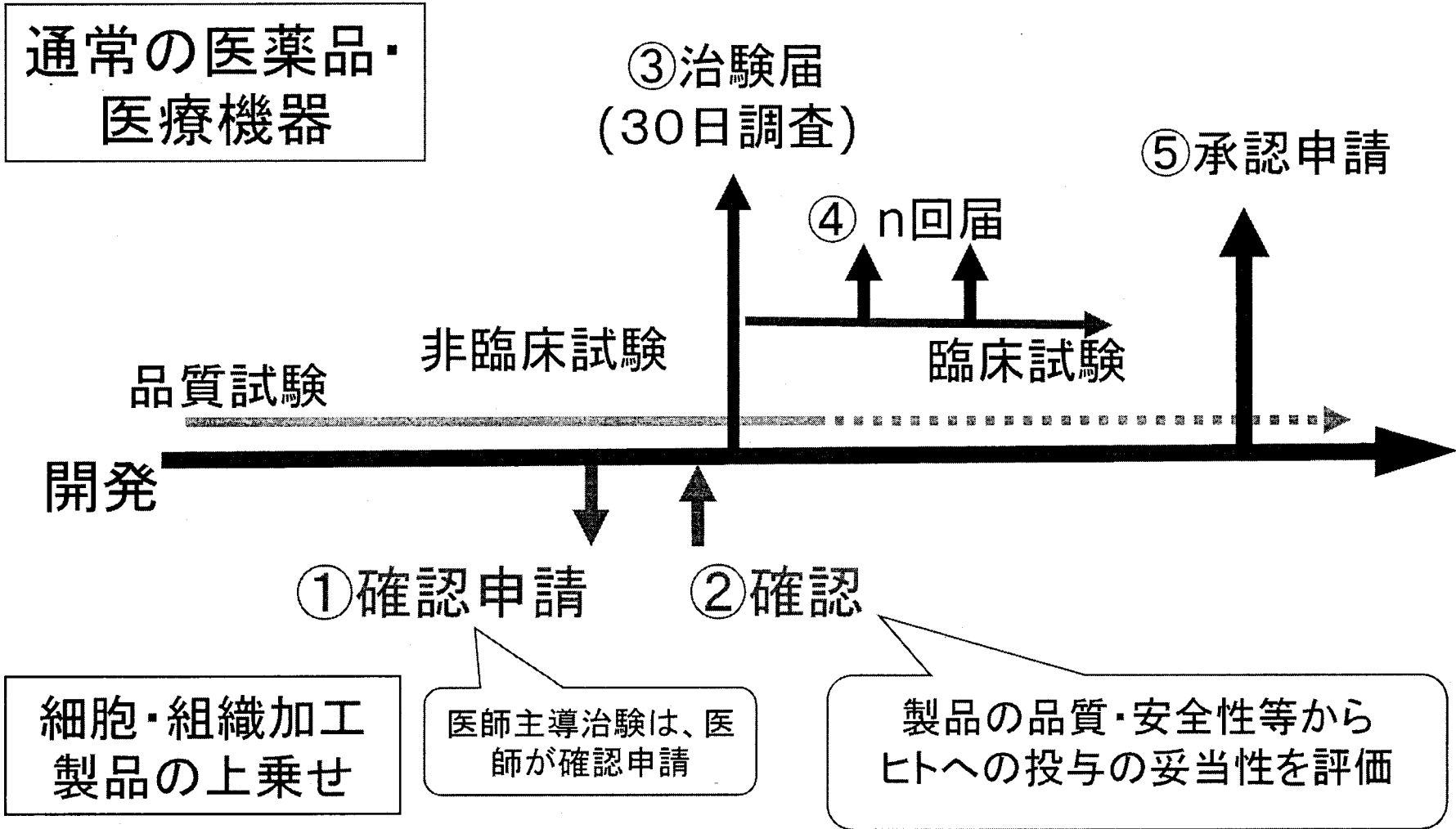
# 再生医療／細胞・組織加工製品の確認申請

- 新規性が高いため使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- 生きたヒトや動物由来の細胞・組織を用い、加熱や溶媒処理、精製による病原体不活化・除去処理が期待できず感染リスクが懸念されるため、汚染されていない原材料の使用、製造工程での汚染防止等が不可欠。
- 培養工程での細胞の特性変化、形質転換の可能性のリスク。
- 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、被験者保護の観点から必要な  
製品の品質・安全性を確認する → 確認申請

# 開発の流れと確認申請



# 再生医療／細胞・組織加工製品の 確認申請関連通知等

- 「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
- 「確認申請資料の記載要領」 通知あるいは事務連絡？ 発出準備中



# 確認申請の評価ポイント

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  
期待されるベネフィットから見て  
リスクは受け入れ可能か？

- 細胞・組織加工製品はバラエティーに富むため、特性に応じた評価が必要。
- チェックリスト的な対応は困難。
- データに基づく評価が基本。

# 製造管理・品質管理の目的と確認申請

●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・品質管理含む)を決定

●承認後の製造では、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する

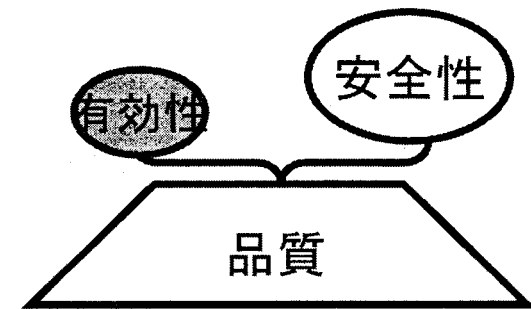
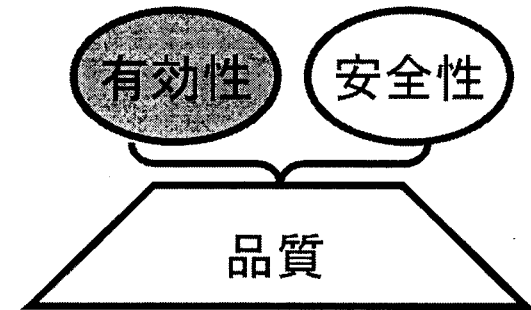
→ GMP/QMS

●確認申請では、原材料管理、製造工程管理、製品の品質試験を含めた品質管理の方策が、被験者の安全性確保の観点から十分かを評価。

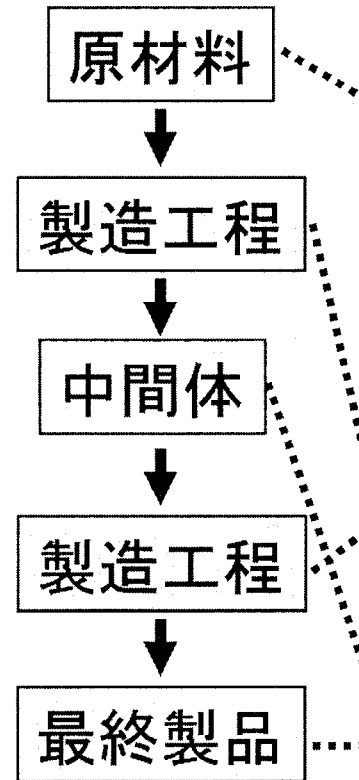
- 感染性因子への対処

- 不純物(培地成分等を含む)の管理

- 可能な範囲で、一定の有効性・安全性を担保する品質一定性の確保



# 各製造段階の品質評価



評価段階	評価内容の例
原材料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ドナースクリーニング</li> <li>・ 動物の飼育管理</li> <li>・ ウイルス試験等の原材料受け入れ規格</li> <li>・ セルバンクの解析・管理試験</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>
製造工程	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染性因子不活化・除去工程</li> <li>・ 工程処理条件・工程内管理試験</li> <li>・ 製造工程のバリデーション</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>
中間体・ 最終製品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染性因子検出試験</li> <li>・ 規格及び試験方法(目的細胞、目的外細胞や不純物の管理の視点)</li> <li>・ 品質恒常性</li> <li>・ 試験法バリデーション</li> </ul>

# 生物由来原料基準

- 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

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が適用される

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

製販品に適用されるが、被験者保護及び治験品と製販品との同等／同質性の観点から、治験品でも可能な限り対応すべき。適合しない原材料については、同意説明文書に記載。

# 生物由来原料基準の内容

- 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、BSE非発生国原産、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、その妥当性を製造販売承認書に記載)
  - 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
- 生物由来原料基準で求められるものと同等以上と確認されれば、規定を満たさない原材料を使用することも可能
- 反芻動物由来原料基準は、リスクに応じて適用(例;セルバンク等のリスクが低い工程での米国産FBS、苛酷処理したもの 等)

## 品質関連のFAQ ①

Q1: 個体間のばらつきがある自家製品の品質管理は、どの様に考えれば良いか？

A1: 製品の特性解析結果、実際の個体間のばらつきの範囲を踏まえ、有効性・安全性に与える影響を考慮して、技術的に可能な範囲で、品質管理項目、試験方法、判定基準・規格値を設定して下さい。

Q2: 確立された細胞表面マーカーや純化方法が無い場合、どうやって目的細胞を管理すれば良いか？

A2: 細胞や製品の特性解析等に基づき、複数の指標を組合せることを検討してください。開発段階で適切な品質管理指標を設定できない場合は、候補となる品質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、さらに充実・改良して行くことが重要です。

## 品質関連のFAQ ②

Q3:再生医療/細胞・組織加工製品の製造工程バリデーションは、どのように考えれば良いか？

A3:細胞・組織加工製品の製造では、通常の医薬品・医療機器のようなバリデーションを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

# 確認申請時の非臨床安全性試験

- 医薬品・医療機器GLPの遵守が望ましい
- やむを得ずGLPに適合しない試験を実施した場合、承認申請時に、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
- 技術的に可能で科学的に合理性のある動物試験、*in vitro*試験を実施
- 非細胞・組織成分、工程由来不純物については、可能な限り理化学的分析を検討
- 適切かつ可能であれば、動物モデルを使用
- 製品の特性に応じ、必要かつ適切な事項を評価
  - 培養期間を超えて培養した細胞での、目的外の形質転換
  - サイトカイン、増殖因子等の産生
  - 製品が正常な細胞・組織に及ぼす影響
  - 望ましくない免疫反応が生じる可能性
  - 外来遺伝子が導入される場合、例えばウイルスベクター使用時のウイルス増殖、細胞増殖性、腫瘍形成・がん化



# 安全性の評価ポイントの例 ＝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

- ➡ 臨床研究、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の例 ＝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



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

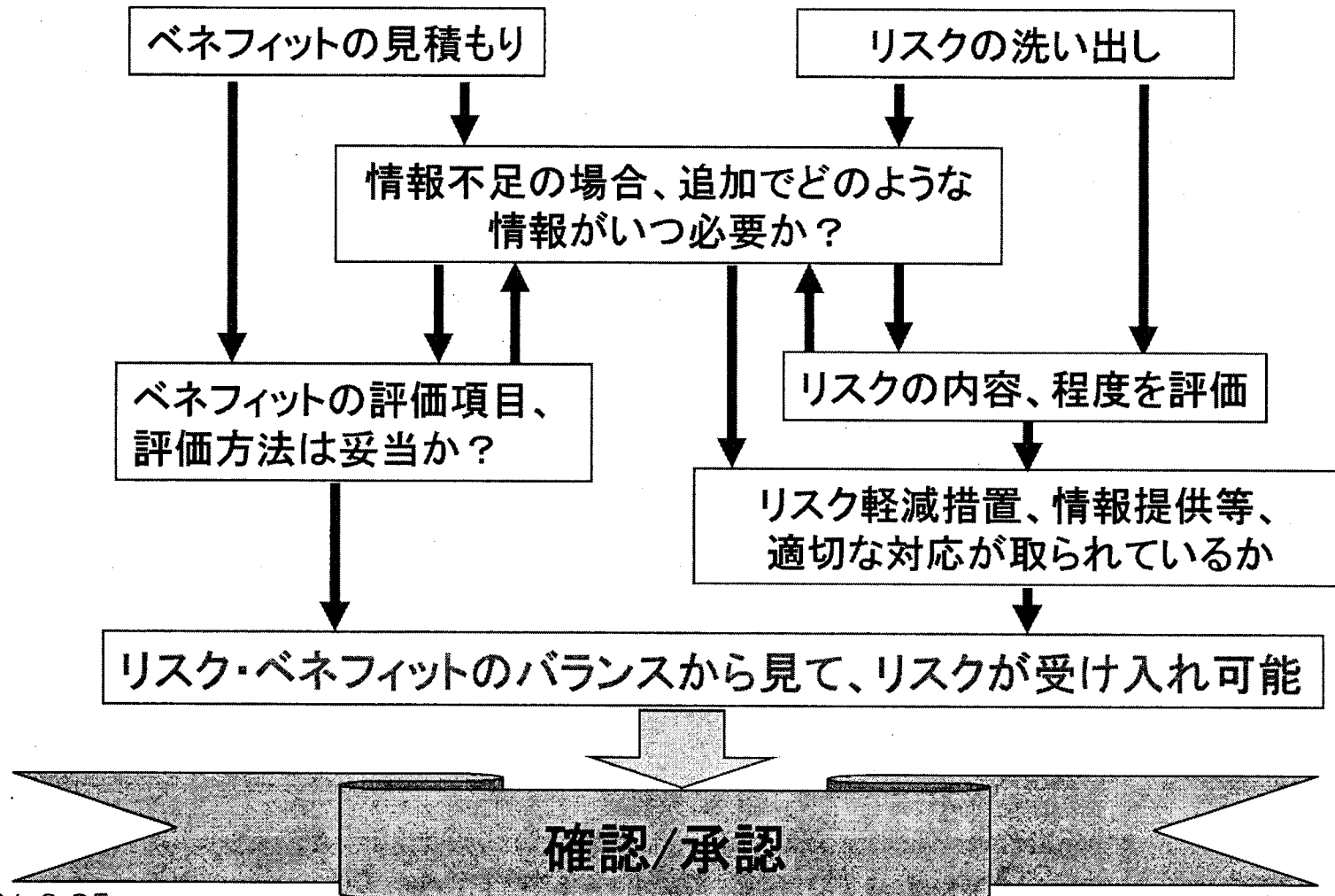
# 有効性に関するFAQ

Q4: 有効性のデータは臨床試験で取得すればよいと理解している。確認申請では、有効性に関してどこまでのデータが必要か？

A4: 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、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)

# リスク・ベネフィット評価

提出されたデータ・情報から、期待されるリスクとベネフィットを評価



# 治験計画と確認申請・治験届調査

- 確認申請
  - － その時点での治験計画概略を提出
  - － リスク・ベネフィットの観点から、対象疾患や使用法が適切かを評価
  - － 明らかな倫理上の問題や重大なリスクが懸念される場合のみ、使用方法変更や対象患者の限定等を求める
  - － 選択・除外基準、評価項目等の具体的内容については評価しない
- 治験届調査(30日調査)
  - － 被験者保護の観点から、患者の選択・除外基準、安全性に関する評価項目、安全性上の問題発生時の対処、同意説明文書等を確認
  - － 届出された治験実施計画で有用性が実証可能か等は評価しない
- 臨床データパッケージや治験実施計画書の妥当性の確認が必要な場合は、対面助言を利用いただく。

# PMDAの相談制度について

- 対面助言（治験計画、申請資料、品質・安全性など）
  - データの評価を伴う相談
  - 細胞組織利用製品資料整備相談
- 事前面談
  - 対面助言を円滑に行うための無料面談
  - 医療機器の申請品目に関わらない薬事法
- 簡易相談
  - (医療機器)承認申請データの評価を伴わない申請品目に係る簡易な相談 ……一変への該当性など
  - (医薬品)記載整備、MFに関する内容
- ベンチャー企業支援相談制度
  - 薬事法規制のしくみ
  - 申請資料構成
  - ガイドラインの解釈 等