



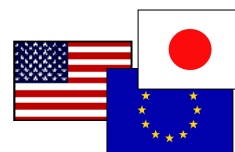
平成26年6月6日

医療機器レギュラトリーサイエンス研究会

再生医療・細胞治療に関する国内外の規制動向

国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部
佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません



再生医療・細胞治療の規制の原則

細胞・組織加工製品は複雑

細胞は複雑・・・動的な「生きている」システム

- 細胞の形質は置かれる（微小）環境に依存する
 - 種特異性（異種動物中（非臨床試験）でのヒトの細胞の安全性評価は困難）
 - 病態特異性（例：正常環境 vs. 虚血環境）
- 細胞は周囲の環境に対して作用する（薬理的・免疫学的・物理的作用等）
- 培養により均一性が低下する可能性がある（例：長期培養中）
- 脱分化する可能性がある（例：長期培養中）
- 遊走する可能性がある（体内動態）
- 壊れやすい・寿命が有限である場合が多い（輸送・有効期間の問題）
- 高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難

- 細胞の特性解析が大切
- 従来の品質管理、非臨床試験、臨床試験のやり方が適用できるとは限らない

製品の多様性が高い

- リスクの在り処がさまざま

細胞・組織加工製品の多様性（「自己由来」「皮膚」製品に限定）

製品	対象疾患	細胞種／足場材料	使用法／使用目的	国名
Epicel (Genzyme Biosurgery)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己角化細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、表皮の代替となる。	アメリカ
ジェイス (J-TEC)	重症熱傷	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	シート状に培養した表皮細胞を受傷部位に移植	日本
Holoderm (Tego Science)	熱傷、尋常性白斑、母斑、潰瘍、肥厚性瘢痕	自己表皮細胞 ／マウス線維芽細胞	植皮され、真皮の再生促進。	韓国
AutoCel (Modern Cell & Tissue Technologies)	熱傷、潰瘍、形成外科による変形	自己表皮細胞	細胞懸濁液を噴霧して使用。	韓国
LASERSKIN (Fidia Advanced Biopolymer)	真皮深層熱傷もしくは全層熱傷	自己表皮細胞 ／ヒアルロナンベンジルエステル	真皮・表皮を含む皮膚の代替として植皮。	イタリア
Myskin (Altrika)	熱傷、潰瘍、難治性外傷	自己角化細胞 ／シリコンシート (増幅時にマウス細胞と共培養)	受傷部位に貼付	イギリス
CellSpray (Avita Medical)	熱傷、外傷、瘢痕	自己表皮基底膜細胞 [自己血清]	細胞懸濁液として使用。患部に浸潤・増殖し、治癒を促進。	イギリス、オーストラリア
EpiDex (Euroderm GmbH)	慢性皮膚潰瘍	自己外毛根鞘由来幹細胞	ディスク状で患部表面50~70%を覆い、表皮細胞を増殖。	ドイツ

原材料、製造工程、最終製品の形態、使用法に差＝リスクの所在、その重大性、品質評価／管理のポイントも製品ごとに固有

品質・安全性の確保は、リスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が必要

再生医療等製品(細胞・組織加工製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」



- 米国 : Docket Number 97N-0068
- EU : Directive 2001/83/EC Annex I Part IV

「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」

事後的な安全対策ではなく、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるアプローチ方法

日米欧医薬品規制調和会議 (ICH)
品質リスクマネジメント・ガイダンス (Q9) でも採用 (2005年)
＝今日では医薬品規制の一般的な原則

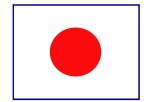
再生医療等製品(細胞・組織加工製品)の規制の原則 「リスクベースアプローチ」



“明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。”

ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5指針
(厚労省 薬食発0907第2～6号通知, 平成24年9月7日)

製品に付随するリスクの「所在」と「その重み」だけでなく、「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」の「内容」と「その重み」も様々



日本の規制動向

閣議決定



1. 第4期科学技術基本計画(H23.8)

ライフイノベーションの推進

「iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞等の体内及び体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進」

ライフイノベーション推進のためのシステム改革

「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる」

2. 科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦(H25.6)

国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現

成果目標:「身体・臓器機能の代替・補完を目的とした再生医療製品の薬事承認数の増加」

3. 日本再興戦略(H25.6)

「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進」

「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」

関連法の成立



1. 再生医療推進法(H25.5)

- 再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記した議員立法

2. 医薬品医療機器等法(改正薬事法)(H25.11)

- 新カテゴリー「再生医療等製品」の創設
- 再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入

3. 再生医療等安全確保法(H25.11)

- 医師・歯科医師、細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託可能に
- 再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出＝国による監視

4. 健康・医療戦略推進法(H26.5)

- 「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」

5. 日本医療研究開発機構法(H26.5)

- 医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化



薬事法の改正

“再生医療”と“細胞治療”

“再生医療”

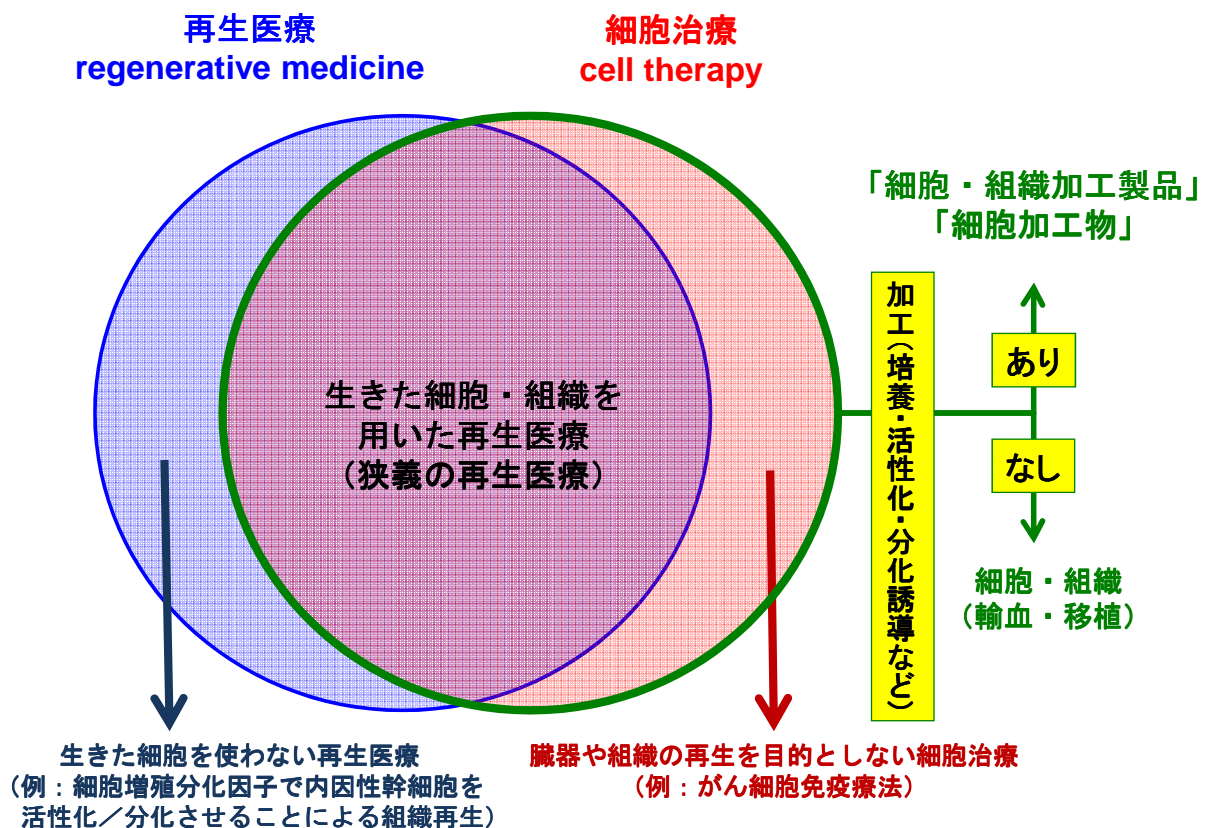
[European Science Foundationの定義]

- 加齢、疾病、損傷、または先天的障害により組織・器官が**失った機能を修復ないし置換することを目的に**、機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

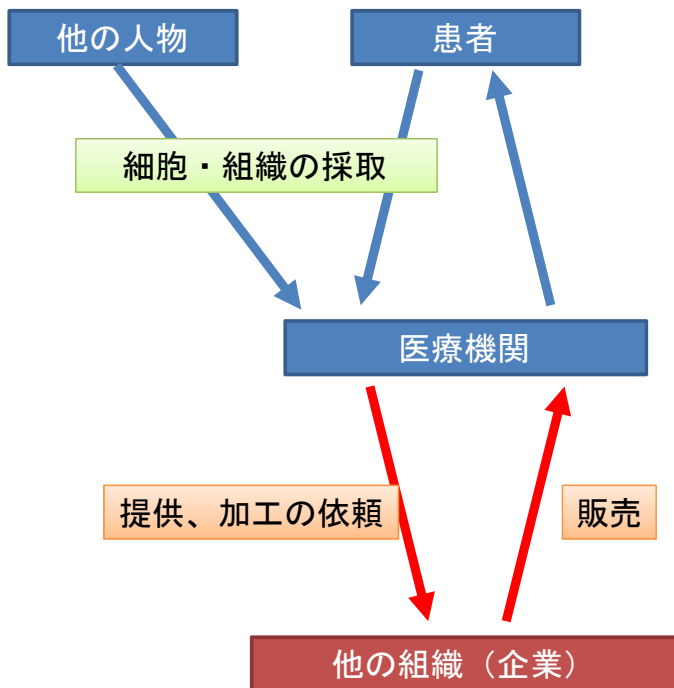
“細胞治療”

[FDAの定義]

- 体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の**細胞を投与することによって**ヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること



再生医療・細胞治療と薬事法の関係



「日経バイオビジネス」（2005.8月号）から改変

治療を行う医師が自ら調製したヒト細胞・組織を、自らの患者に使用する場合

= 「医療行為」・「臨床研究」
= 薬事法の規制対象外

ヒト細胞・組織の培養、活性化、遺伝子導入などの加工

= 医薬品・医療機器の製造行為
(H26.6現在)

= 薬事法に基づく規制の対象

“細胞・組織加工製品（再生医療等製品）”

薬事法の改正（平成25年11月）

1. 新しい法律名

「薬事法」

⇒「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（“医薬品医療機器等法”，“改正薬事法”）

2. 新しい製品カテゴリー

「医薬品」「医療機器」

⇒「医薬品」「医療機器」「再生医療等製品」

3. 新しい審査制度（再生医療等製品の一部）

⇒条件・期限付製造販売承認（安全性確認＆有効性推定）

医薬品医療機器等法(改正薬事法)における「再生医療等製品」の定義

第二条の9

この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げるもの(医薬部外品及び化粧品を除く。)であって、政令で定めるものをいう。

「細胞・組織加工製品」「再生医療製品」

一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの

イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成

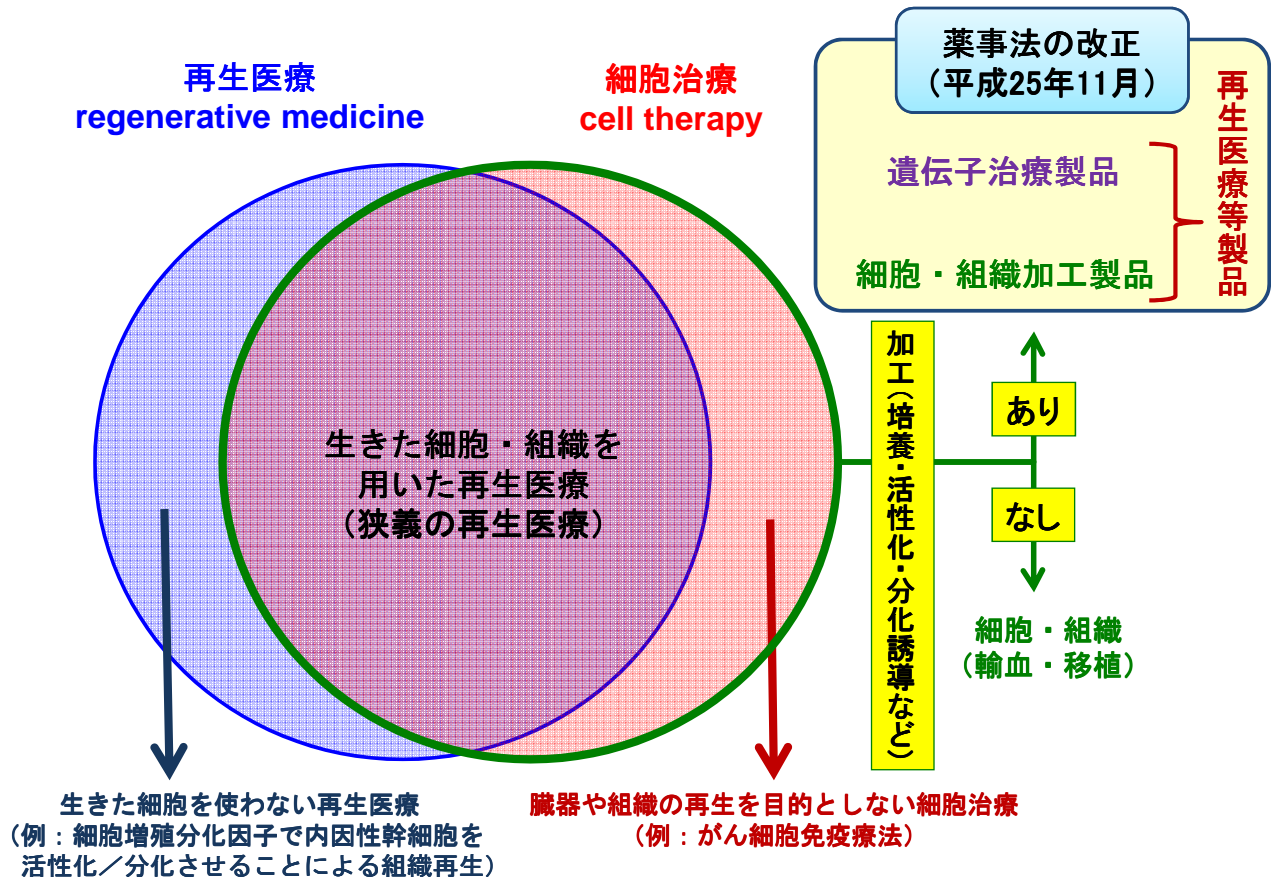
「組織工学製品」

ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防

「細胞治療薬」

二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子含有させたもの

「遺伝子治療製品」「遺伝子治療薬」

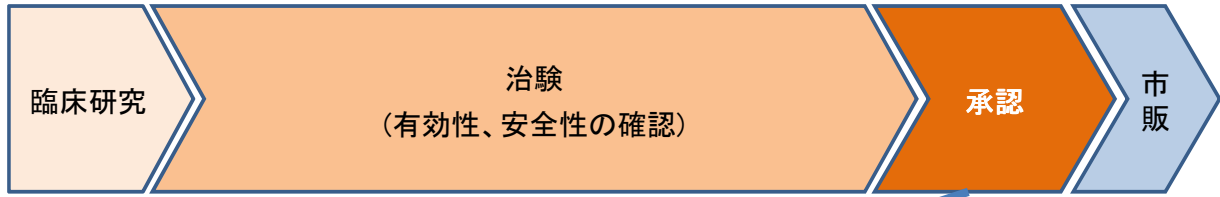


薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

従来の大きな問題点:

- ヒトの細胞を用いることから品質に化合物のような均質性を求められない
 - 投与する医師の技術は経験／慣れとともに上昇することが多い
- ⇒ ⇒ ⇒ 有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要する

【従来までの道筋】



【再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度】



- * 有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定
- ** 安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価することが可能

医薬品医療機器等法(薬事法)における「基準」

医薬品医療機器等法における「基準」

1. 「基準」(Standard)

保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準(第42条)

「放射線医薬品基準」、「生物学的製剤基準」、「生物由来原料基準」、「血液型判定用抗体基準」、「薬事法第42条第1項の規定により厚生労働大臣が定める体外診断用医薬品の基準」、「日本薬局方外医薬品規格」、「日本薬局方外生薬規格」、「医薬品添加物規格」、「体外診断用医薬品原料規格」など

2. 「基準」(Good Practice)

薬事法上の医薬品等の製造販売承認の要件としてその製造販売業者が遵守しなければならない基準

「GMP省令」「QMS省令」「GLP省令」「GCP省令」「治験薬GMP」など

策定/改訂が必要な主な基準・指針等(私見)

1. 生物由来原料基準

改訂もしくは「再生医療等製品原料基準」の策定

2. GCTP (Good Cell/Tissue Practice) ...細胞・組織の取扱い&製造管理基準

医薬発第1314号(平成12年12月26日)

別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」への肉付け
↑

細胞・組織を取り扱う際の基本的要件

細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性確保の方策

細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性確保の方策

3. その他のGXPに關連する通知

GMP ...医薬品等の製造所における品質管理及び製造管理の基準

GCP ...医薬品等の臨床試験実施基準

GLP ...非臨床安全性試験実施基準

GVP ...製造販売後調査及・試験実施基準

GPSP ...製造販売後安全管理基準

GQP ...医薬品等の製造及び品質管理の基準 など

4. 治験届、不具合報告、医療機関報告、添付文書記等に関する通知等

『再生医療等製品原料基準』検討WG

『再生医療等製品原料基準』検討WGの背景

1. 再生医療等製品

…高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去が困難もしくは不可能

⇒最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にあたる原料・材料および原材料の選択と適格性評価が重要

2. 生物由来原料基準

…ドナースクリーニング情報、ウイルス安全性試験成績、ドナーのトレーサビリティの確保など、感染因子に関して多くの品質情報が要求される。

⇨原料等が、「研究用」としてしか生産されていないケースが多い

⇨企業秘密などの理由から、原料等の製造者が再生医療等製品の開発者に原料等の品質に関する情報を提供できない場合が多い



治療法に乏しい、重篤・致命的ないしQOLを著しく損なう疾患・損傷を対象としている場合が多い

課題

…有効性・安全性・品質を担保しつつ医療現場へいかに速やかに効率よく安定供給するか

厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 「再生医療製品の臨床応用に向けた評価方法の開発・検証」

[総括研究代表者]

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授)

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG

[研究分担者・WG代表]

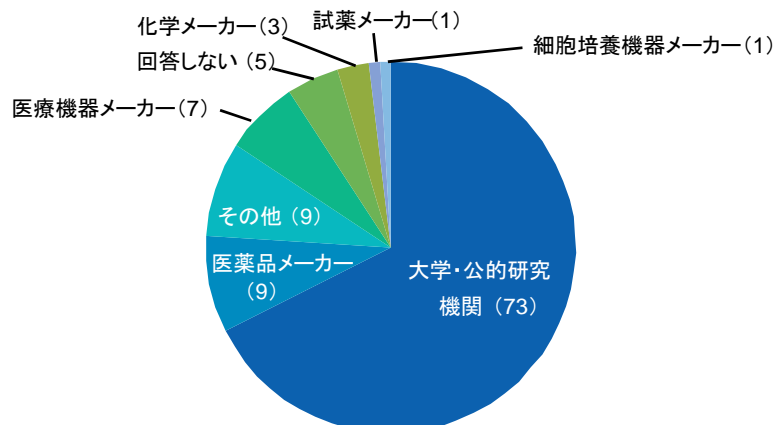
佐藤 陽治 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長)

[WGメンバー]

阿曾沼慎司 (京都大学iPS細胞研究所 顧問)
梅澤 明弘 (国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖・細胞医療研究部 部長)
岡田 潔 (大阪大学医学部附属病院 特任講師)
岡田 義昭 (埼玉医科大学病院 輸血・細胞移植部 部長)
小澤 敬也 (自治医科大学内科学講座 血液学部門 教授)
片倉 健男 (国立医薬品食品衛生研究所 スーパー特区対応部門 特任研究員)
澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授)
杉浦 亙 (独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長)
松山 晃文 ((公財)先端医療振興財団 再生医療実現拠点ネットワーク開発支援室 室長)
宮田 俊男 (京都大学 臨床研究総合センター 非常勤講師)
山口 佳之 (川崎医科大学 臨床腫瘍学教室 教授)
大和 雅之 (東京女子医科大学大学院医学研究科 再生医工学分野 教授)
脇田 隆字 (国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長)

再生医療等製品・臨床研究等において使用している 培地および試薬に関するアンケート

- 依頼先: 関連学会・業界団体を通じ、大学・研究機関・企業等に依頼
- 調査項目: 「生物由来原料基準」の認知度、生物由来原料の使用状況、
生物由来原料の安全情報の把握状況、要望・意見、など
- 募集期間: 2013年8月20日～9月27日
- 総回答数: 108



『再生医療等製品原料基準』検討WGの目標

アンケート結果

⇒再生医療等製品の原料等に特有な事情・問題

⇒現行の「生物由来原料基準」を再生医療等製品に文字通りに適用した場合の運用上の問題点について分析し、その合理的対応策をWGから提言

目指したところ

…再生医療等製品の製造の現実にそぐわない要件を不合理・非効率と認めたとうえで、現実的かつ合理的と考えられる方策で、最終製品のリスクを低減すること

注意点

「再生医療等製品製造用の原料等だから」「国が開発を振興しているから」という理由で「生物由来原料基準」を特別に緩和してはならない。



最終製品のリスクに明らかに悪影響を及ぼすと想定される原料等中のリスクファクターを、現在の学問・技術で可能かつ合理的な範囲において排除し、その科学的妥当性を明らかにすることは、従来の「生物由来原料基準」と共通した原則

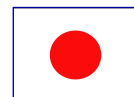
『再生医療等製品原料基準』の策定の上での問題点(1)

1. 動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例;フィーダー細胞)について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。
2. BSEに関し、2013年5月のOIE(国際獣疫事務局)の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。
3. 動物由来の材料等のうち、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるもの(例:インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ産生菌の培養に使われる動物由来ペプトン)について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。
4. 原材料を作製する作業の経過については、情報の入手が困難である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、トリプシンなど元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。

『再生医療等製品原料基準』の策定の上での問題点(2)

5. 自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。
6. ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等(TGF- β 等)について、原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難な場合がある。
7. 薬事法改正により、血液製剤以外の目的でも採血が可能となるが、採血方法に関する規定については、主に輸血用血液製剤のために定められたものである。
8. 薬事法で承認された製品を使う場合(例えばヒトアルブミンなど)は、当該製品の使用量が承認の用法用量の範囲内と想定されれば、生物由来原料基準に適合しているものと見なしてよい?
9. H21.3.27審査管理課長事務連絡で示してきた原料・材料の遡りの範囲の明確化

- 平成25年度末に報告書を、厚労省審査管理課に提出
(報告書:<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispssc/html/index.html>)



再生医療安全確保法

再生医療安全確保法の概要

趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、**特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。**

法案の内容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種：iPS細胞等、第2種：体性幹細胞等、第3種：体細胞等。

2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
- 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要ときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要ときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

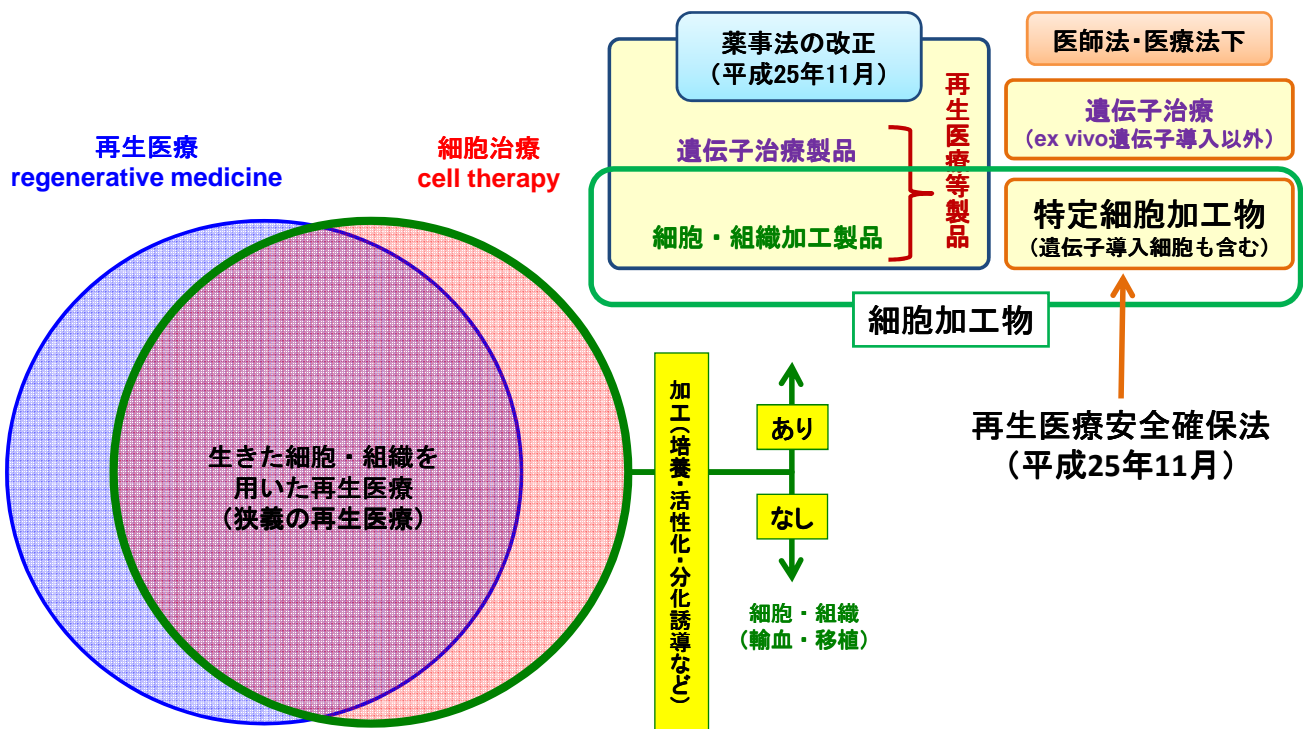
4. 特定細胞加工物の製造の許可等

- 特定細胞加工物の製造を許可制（医療機関等の場合には届出）とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

施行期日

薬事法等の一部を改正する法律の施行の日（公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>



再生医療安全確保法の概要

趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

法案の内容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種：iPS細胞等、第2種：体性幹細胞等、第3種：体細胞等。

2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
- 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。

※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

4. 特定細胞加工物の製造の許可等

- 特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

施行期日

薬事法等の一部を改正する法律の施行の日(公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002x9j2-att/2r985200002x9n6.pdf>

わが国の再生医療の現状

- 再生医療の特性を踏まえ、迅速に実用化を進めるルールが必要。
- 臨床研究から自由診療まで多様なものが混在する中、良質な再生医療の研究開発が進むよう、再生医療の安全面のルール化が課題。(山中教授はじめ、再生医療学会もルール化を強く要請)

自由診療

(ルール無し)

民間クリニック等で、脂肪幹細胞を用いる豊胸術やがんに対する細胞免疫療法などを実施。

自由診療のため、どのような治療が行われているか実態が不明。

幹細胞投与後の死亡事例や、無規制の日本へ海外から幹細胞を持ち込んで多数投与などの事例がある。

臨床研究

(ガイドライン)

大学病院等で、病気の解明や治療法開発を目的とし、幹細胞を投与する研究を実施。

厚労省のガイドライン(大臣告示。法的根拠無し)に基づき、厚労大臣の審査を受けて実施。

臨床開発段階のもの: 90件

【臨床研究中: 84件】

体性幹及びiPS細胞(H25.7現在)

*ES細胞は国内未実施(海外4件)

*iPS細胞は国内1件、海外では未実施

製造販売

(薬事法)

製品としての販売を目的として2件承認

【薬事承認された製品: 2件】

- ・自家培養表皮(H19承認)
- ・自家培養軟骨(H24承認)

【治験中: 6件】

製品としての販売を目的としてヒトを対象に実施する(臨床試験)(H25.7現在)

例: 虚血性心筋症に対する心筋シートを用いた治療(テルモ)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002x9j2-att/2r985200002x9n6.pdf>

対象となる医療の範囲

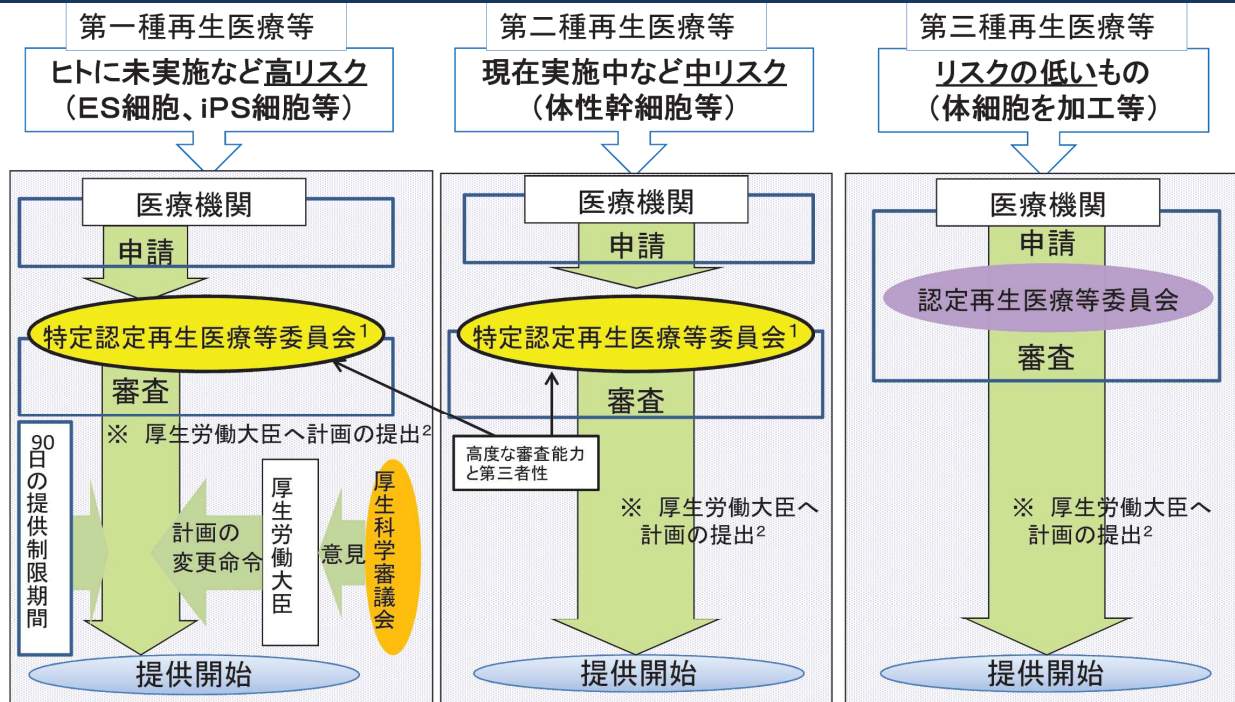
		細胞を用いる		細胞を用いない	
		治療目的の医療	治療目的でない医療	治療目的の医療	治療目的でない医療
臓器・組織の再生を目的とするかどうか	目的とする	<幹細胞を使用> ・iPS細胞 ・ES細胞 ・体性幹細胞 を使用するヒト幹指针对象研究 <幹細胞以外の細胞を加工し使用> ・自家培養表皮(ジェイス [®]) ・自家培養軟骨(ジャック [®])	<幹細胞を使用> ・脂肪幹細胞による 豊胸手術	<増殖因子、サイトカイン等の液性因子> ①薬事承認されているもの ・副腎皮質ステロイド ・顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF) ②薬事承認されていないもの ・血管内皮細胞増殖因子(VEGF) ・濃厚血小板血漿 ・幹細胞培養液 など <細胞外基質や人工物等の足場> ・ヒアルロン酸、コラーゲン など <外科的手技を用いた組織の修復> ・外科的縫合 ・人工大腿骨頭 ・レーシック	・シリコンバッグ等 を用いた豊胸手術 ・ヒアルロン酸等 を用いたしわ取り
	目的としない	<幹細胞を使用> ・間葉系幹細胞を使用するGVHD(移植片 対宿主病)に対する治療薬 <幹細胞以外の細胞を加工し使用> ・リンパ球活性化療法 ・樹状細胞療法	—	<通常医薬品による疾病の治療>(大多数 のもの) ・降圧薬 ・抗血糖薬 ・・・・	・二重まぶたの手術

※臓器・組織の再生を目的とするかどうかであって、実際に再生するかどうかは実施前には不明なものも含む。

【参考】 薬事法改正案における再生医療等製品には、患者から取り出した細胞に体外で遺伝子を導入(加工)し、体内に戻すケースと同様に、患者の体内で細胞に遺伝子を導入するケースを含む。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>

リスクに応じた再生医療等提供の手続き



(注1)「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手續を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>

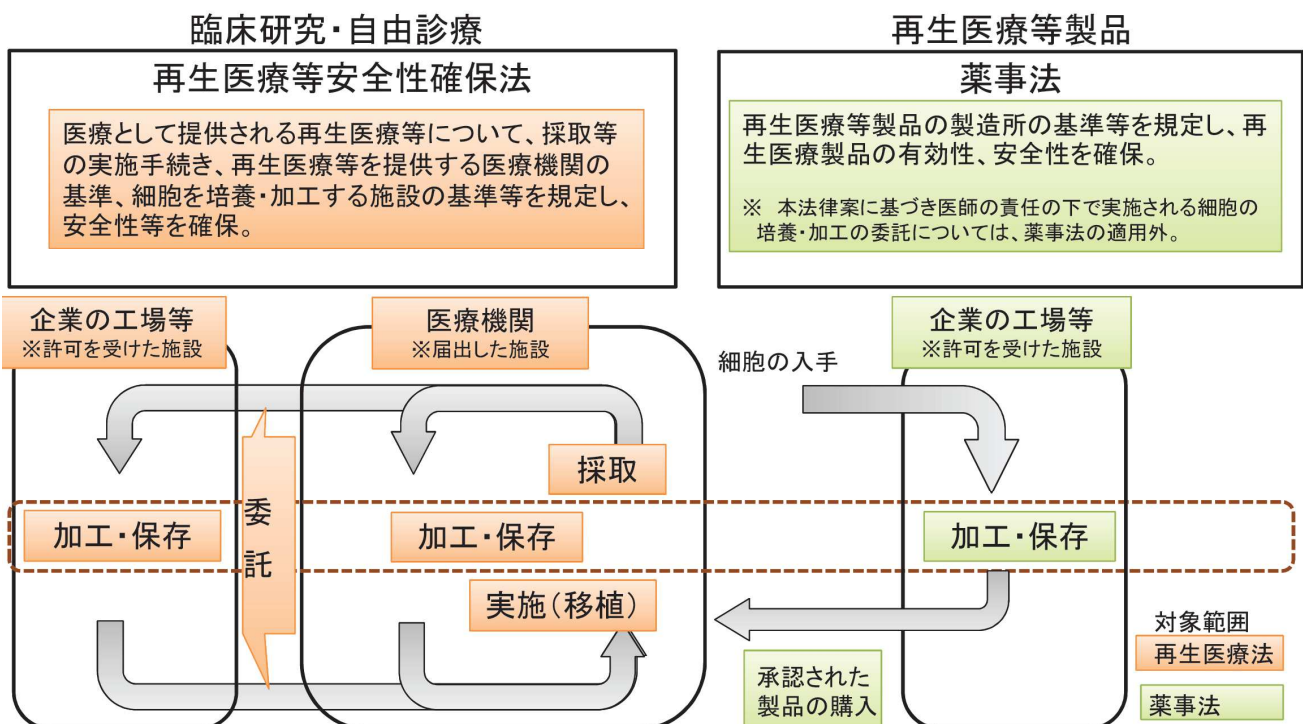
第一種、第二種、第三種の指定イメージ

リスク要因	安全性確保対策の必要度	【参考】		
		(リンパ球)	(脂肪幹細胞)	(iPS細胞、ES細胞)
①投与細胞のリスク要因 (原材料・調製過程・最終細胞調製品における新規性、純度、均質性、恒常性、安定性等)	高 (第一種再生医療等技術)	・遺伝子導入リンパ球を用いた各種がん治療(新規性が高い、最終細胞調製品の均質性が低い、自家移植)	・自己脂肪幹細胞を用いた腎疾患治療(新規性が極めて高い、自家移植、non-homologous use)	・iPS細胞/ES細胞由来製品を用いた再生医療等(新規性が極めて高い)
	中 (第二種再生医療等技術)		・自己脂肪幹細胞を用いた豊胸術、再建術(自家移植、homologous use)	
	低 (第三種再生医療等技術)	・活性化リンパ球を用いた従来の各種癌治療(実施経験多い、自家移植)		
②治療法の新規性及び投与部位や投与方法等によるリスク要因(新規性、投与部位、投与経路、投与量、自家か他家か、homologous use かな否か等)				

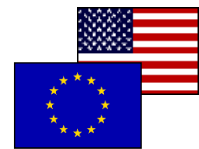
○リスク要因①②を総合的に考慮し、安全性確保対策の必要度を高・中・低に分類する。
 ○上記の考え方を前提として、個別の医療の具体的なリスクの分類は、厚生科学審議会により審議し、予め定める。
 ○リスクは科学技術の進歩により変わらうため厚生科学審議会の意見を踏まえ不断の見直しを行う。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>

再生医療安全確保法と改正薬事法の関係



<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>



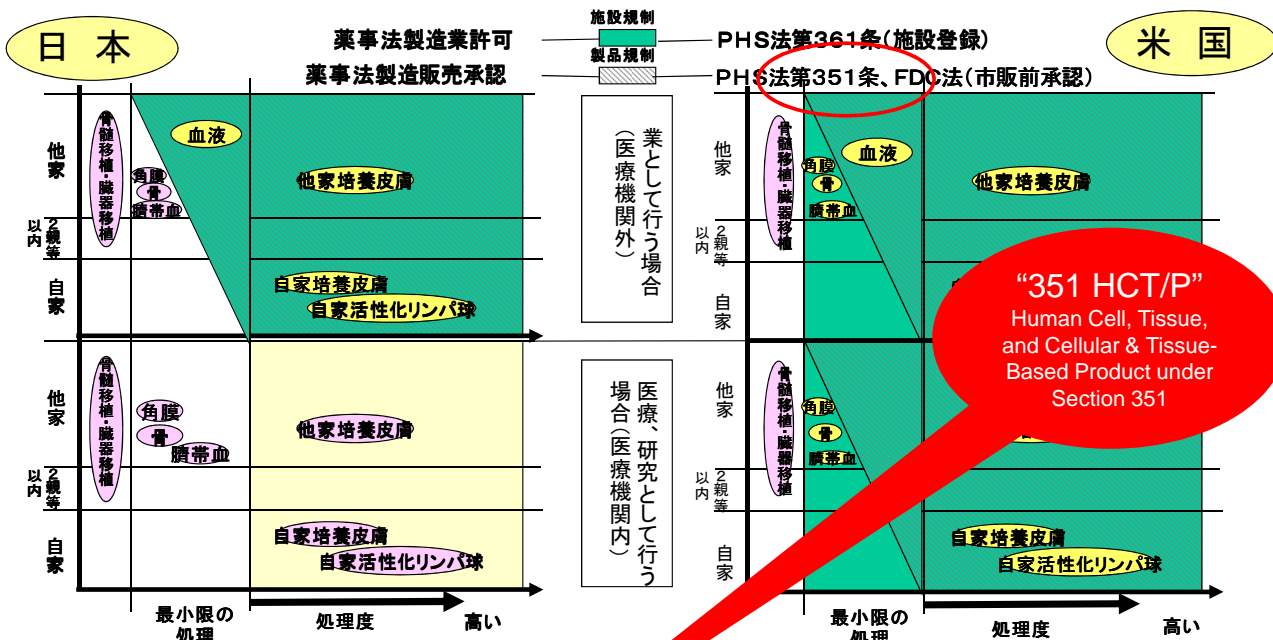
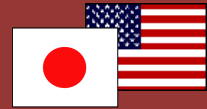
欧米の規制

承認されている再生医療等製品



	製品名	細胞/足場材料	適用	分類	承認
米国  (351HCT/P)	Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷	生物製剤	BLA
	Provenge	自己樹状細胞 (PAP抗原提示)	転移性前立腺がん	生物製剤	BLA
	laViv (azficel-T)	自己線維芽細胞	<u>ほうれい線解消</u> (美容整形)	生物製剤	BLA
	HemaCord (HPC-C) 他4品目	同種臍帯血 造血前駆細胞	造血幹細胞移植	生物製剤	BLA
	Gintuit (Apligraf (Oral))	同種角化細胞 /ウシ由来コラーゲン	<u>歯肉再生</u>	生物製剤	BLA
	Epicel	自己角化細胞 /マウス細胞層	熱傷	医療機器	HDE
	Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞+同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
	TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞 /ナイロン基材	熱傷	医療機器	PMA
	Dermagraft	同種線維芽細胞 /ポリグラクチンメッシュ	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
OrCel	同種角化細胞+同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	熱傷	医療機器	PMA	
		表皮水疱症	医療機器	HDE	
EU  (ATMP)	ChondroSelect	自己軟骨細胞	軟骨損傷	医薬品(組織工学製品)	MAA (EMA)
	Glybera	(遺伝子治療)	家族性高コレステロール血症	医薬品(遺伝子治療製品)	MAA (EMA)
	MACI	自己軟骨細胞/ブタ由来コラーゲン	軟骨損傷	医薬品(組織工学製品)	MAA (EMA)
	Provenge	自己樹状細胞 (PAP抗原提示)	転移性前立腺がん	医薬品(細胞治療製品)	MAA (EMA)

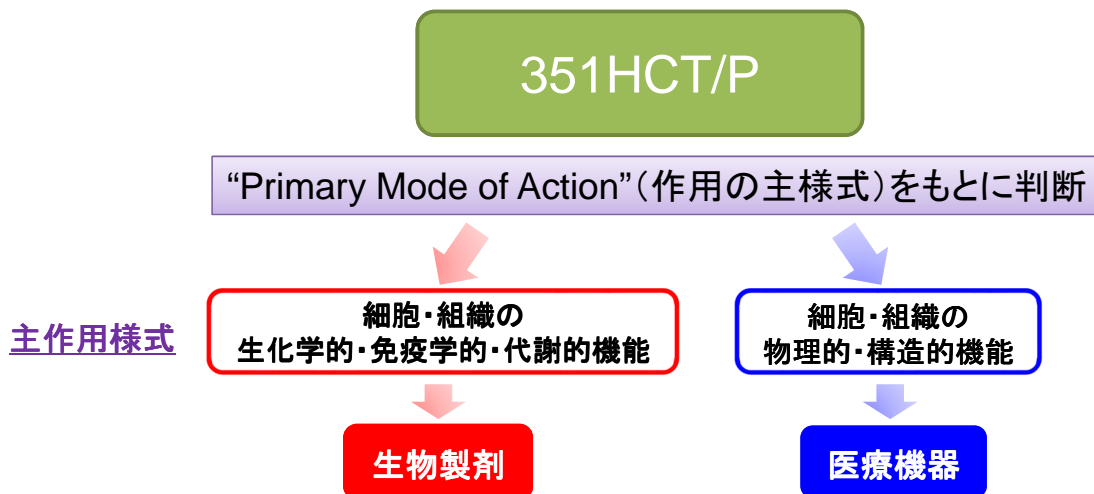
規制の日米比較



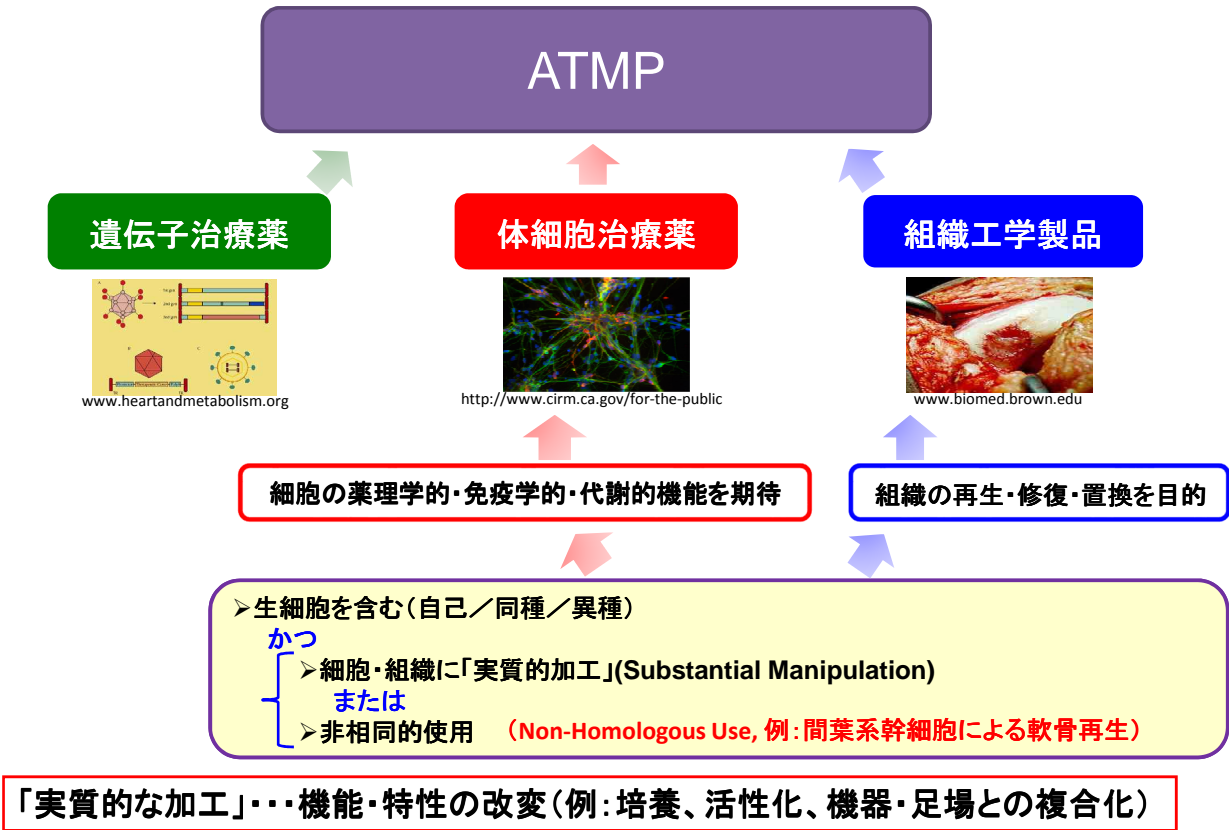
日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときの製造業許可が必要(医療、研究として行う場合は規制はない)。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

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。

351HCT/Pは生物製剤？医療機器？



ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product (先端医療医薬品)は「医薬品」



351HCT/Pの開発から使用まで



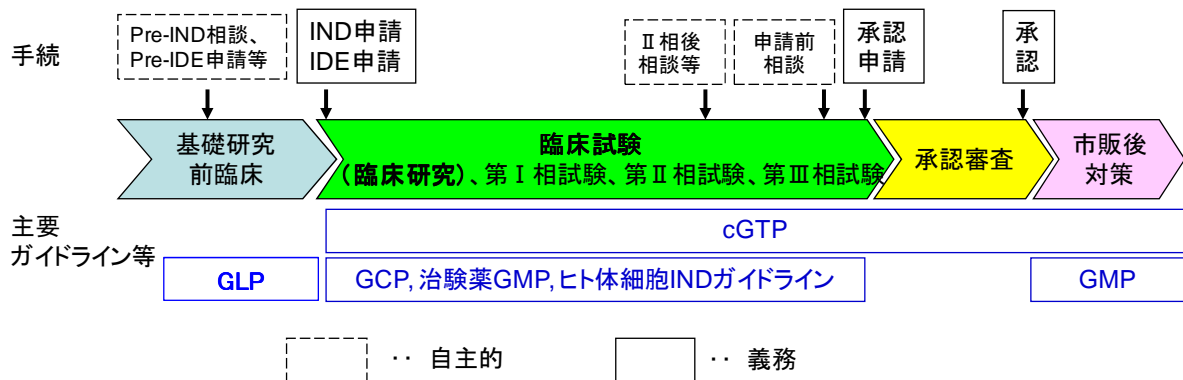
製品の多様性(材料、製造工程、最終製品の形態・使用法)

製品ごとのリスク分析を基礎にしたケースバイケースの対応が原則

“Risk-Based Approach”

重要: 専門家との開発初期段階からのコミュニケーション

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)ともに利用可能な相談制度

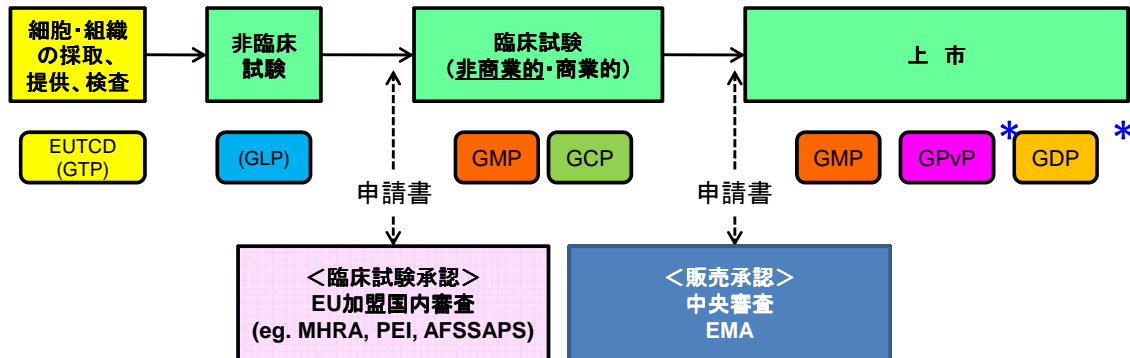


先端医療医薬品 (ATMP) の開発から使用まで



原則: "Risk-Based Approach"

商業目的(治験)・非商業目的(臨床研究)
ともに利用可能な相談制度



*ATMPの市販後安全対策として、

- トレーサビリティの確保 (患者から製品・材料・ドナーまでの追跡可能性)
 - ファーマコビジランス (有害事象の監視)
 - リスクマネジメントシステムの構築 (リスクの最小化)
 - 有効性のフォローアップ (事後評価)
- が求められる。

Recent FDA Guidance Documents for HCT/P



- Biologics License Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System (March 2014)
- IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System (March 2014)
- Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products (November 2013)
- (Draft) Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products (July 2013)

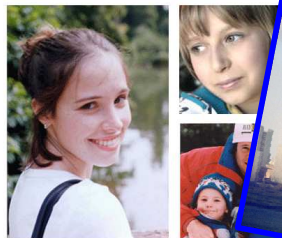
Scientific Guidelines for CTPs & TEP



Topic	Reference number	Publication date	Effective date
Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products	CAT/CPWP/686637/2011	Mar-13	Feb-13
Clinical aspects related to tissue engineered products (Draft)	CAT/CPWP/573420/2009	Apr-12	
CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products	CHMP/CAT/BWP/353632/2010	Jun-11	Jun-11
Reflection paper on stem cell-based medicinal products	CAT/571134/09	Feb-11	Jan-11
Reflection paper on <i>in-vitro</i> cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee	CAT/CPWP/568181/2009	May-10	Apr-10
Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer	CHMP/BWP/271475/06	Dec-07	May-08
Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products	CHMP/CPWP/83508/09	Dec-09	Jan-10
Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products (Draft)	ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810	Dec-09	
Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products	EMA/149995/2008	Nov-08	Dec-08
Human cell-based medicinal products	CHMP/410869/06	Jun-08	Sep-08



「未承認薬のアクセス権」“Free To Choose Medicine”を求める動き



Andrew Grove is the former Chief Executive Officer of Intel Corporation. He is a patient advocate at the University of California, San Francisco.

Rethinking Clinical Trials

THE BIOMEDICAL INDUSTRY SPENDS OVER \$50 BILLION PER YEAR ON RESEARCH AND DEVELOPMENT AND PRODUCES SOME 20 NEW DRUGS. ONE REASON FOR THIS DISAPPOINTING OUTPUT IS THE U.S. CLINICAL TRIAL SYSTEM THAT REQUIRES LARGE NUMBERS OF PATIENTS. HALF OF ALL TRIALS FAIL BECAUSE OF A SHORTAGE OF TRIAL PARTICIPANTS. PATIENT LIMITATION, LARGE AND UNPREDICTED EXPENSES TO PHARMACEUTICAL AND BIOTECH COMPANIES AS THEY TRY TO TREAT WATER. AS THE INDUSTRY MOVES TOWARD BIOLOGICS AND PERSONALIZED MEDICINE, THE CURRENT CLINICAL TRIAL SYSTEM IN THE UNITED STATES IS MORE THAN 50 YEARS OLD. SINCE THEN, NETWORK AND CONNECTIVITY COSTS HAVE DECLINED TEN FOLD. THE DATA STORAGE COSTS OVER A MILLION-FOLD, AND COMPUTATION COSTS BY AN ORDER OF MAGNITUDE.





「患者目線の医療」の制度的確保

通常の治験・薬事承認なしに細胞・組織加工製品を臨床利用できるルート
治療法の乏しい病態の患者が新しい医療にすぐにアクセスできるルート

- ① 対象疾患：重篤・致死的・希少・代替法なし
⇒人道的使用 “Compassionate Use”
- ② 小規模な非工業的生産
⇒「病院免除規定」“Hospital Exemption” (EUのみ)

欧米：小規模限定、規制当局への登録／有害事象報告が義務
⇔ 日本：高度医療評価制度、**個人輸入・自由診療**

従来、国・公共機関の監視も
安全性・有効性情報の蓄積もなし

重篤・致死的・希少・代替法のない疾患等

再生医療等安全確保法

⇒人道的使用 “コンパッションレート・ユース”



生物製剤

Emergency Use IND (緊急使用IND)	IND申請を行う時間がない緊急時
Treatment IND (未承認医薬品の治療目的使用IND)	臨床試験プロトコル外の患者に使用
Individual Patient IND (個人患者IND, 非緊急時)	個人患者への使用。医薬品製造業者の意思確認、治療計画提出、インフォームドコンセント等が必要

医療機器

Emergency Use (緊急使用)	臨床試験中の医療機器の緊急的必要
Single Patient/Small Group Access (個人患者／小集団適用)	臨床試験の基準外の患者への使用
Treatment Use (未承認医療機器の治療目的使用)	臨床試験の途中で患者を追加
Continued Access (継続使用)	臨床試験完了後、販売承認前の使用
HDE (Humanitarian Device Exemption) (人道機器適用免除) ←CUではなく薬事承認の一種	米国内で患者数年間4千人以下。有効性の立証を免除して販売承認(安全性についての評価は必要)。使用医療施設の倫理委員会の承認が必要。QSR準拠を免除されることもある。利益を得ることは原則禁止。



ATMP

Compassionate Use (人道的使用)	販売承認申請予定・臨床試験中の品目の承認前使用
Special Exemption (特別免除)	個人患者への使用。同等な作用を持つ承認薬がない場合。医師の処方が必要



ATMP規制の例外規定 [Reg (EC) No 1394/2007 Article 28]

“Hospital Exemption” 「病院免除規定」

1. 特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、
2. 明確な品質基準に基づき
3. 非反復的に製造され、
4. 医療従事者の職務責任の下、
5. 同一加盟国内で
6. 単一病院において使用される

という条件をすべて満たしたATMPは、EMAの中央審査の対象外。ただし、

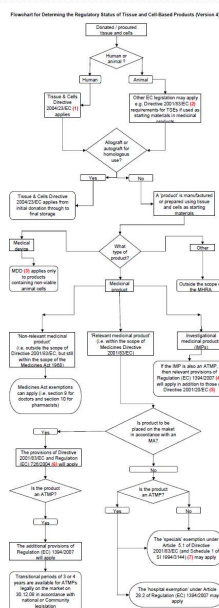
- ①製造・品質に関する国内承認、に加え、
- ②ファーマコビジランス(有害事象監視体制)、③トレーサビリティ(追跡可能性)確保が必要
- 自己由来の細胞・組織を用いたATMP:

個々の患者向けのオーダーメイドである…が、一律に「非反復的製造」とはみなされない

「一定の標準化された製造工程で、工業的(大規模)に製造される場合には、患者毎に互いに別個の製品とはならず、反復的製造と見なされる」(=中央審査の対象となる) [EC Consultation Paper 04 May 2005]



イギリスのHospital Exemption (ATMPs guidance)



<品質基準>

● 政府(MHRA)の製造承認

申請書

Section 1-3: 会社、製造施設、関係者の情報

Section 4: 受託試験施設の情報

Section 5: 保管・取扱い場所の情報

CTD Module 4: 非臨床データ

CTD Module 5: 臨床データ

必要なし

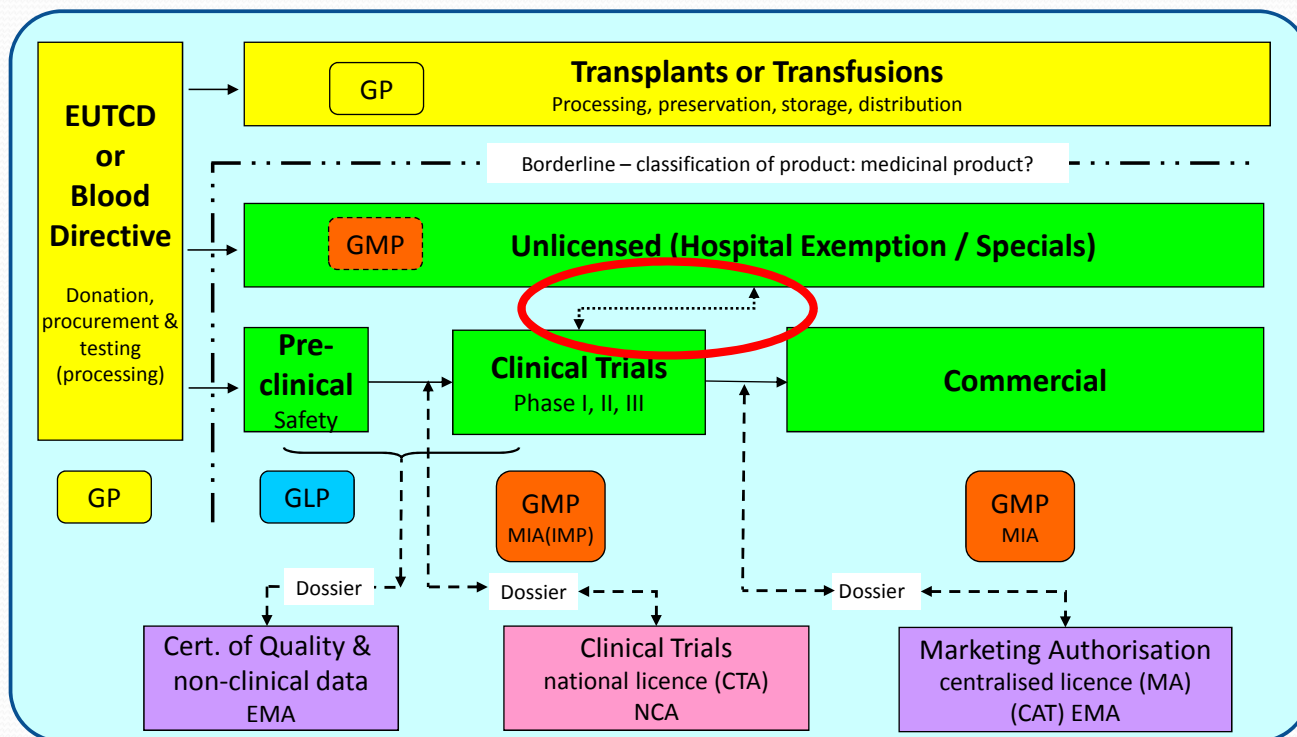
有効性データは要らない!

<ファーマコビジランス>

<トレーサビリティ>



イギリスでのATMP開発の流れ

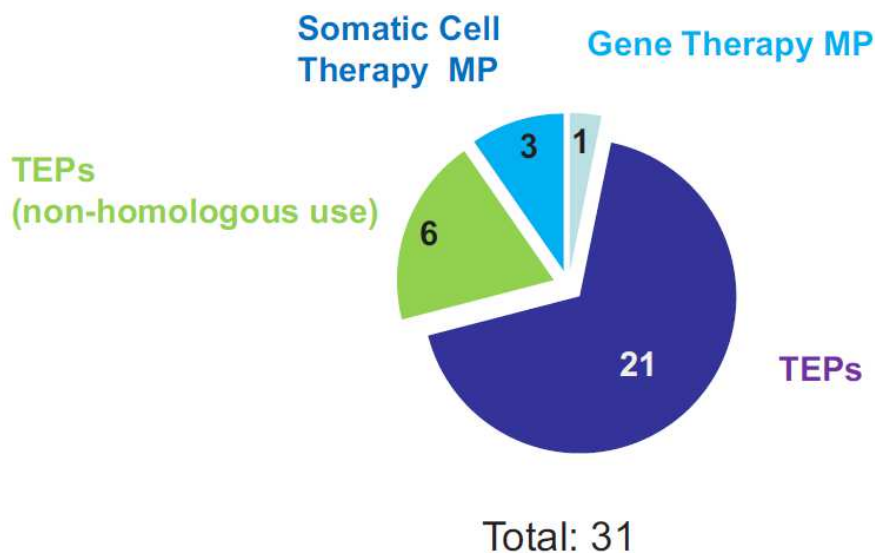


http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON117261&RevisionSelectionMethod=Latest



ドイツのHospital Exemption (Medicinal Products Act (15 AMG), section 4b)

(2011年5月現在)



<http://www.pda.org/Presentation/2011-PDA-Europe-Workshop-on-Advanced-Therapy-Medicinal-Products/Plenary-42-Egbert-Flory.aspx>

自己由来培養細胞は



米国での議論 「医療行為か製品か」

EDITORIAL

VOLUME 16 | NUMBER 5 | MAY 2010 NATURE MEDICINE

Regulators must step up stem cell oversight

A growing number of clinics are offering cell therapies that remain untested in rigorous clinical trials. Although the scientific community has chided the use of unproven treatments, we need less talk and more action in regulating stem cell therapies.



The Centeno-Schultz Clinic (コロラド州)

「二重盲検比較試験なし」、「規制当局の承認なし」のまま、

関節障害に対する自己由来培養骨髄幹細胞注入療法を実施

...彼らの主張

「**単一州内**での**医療行為**であり、連邦政府(FDA)の規制は受けない。INDもBLAも必要ない」



2010年8月、地裁に業務停止命令請求
2012年勝訴



✓『最低限以上の加工』を施した細胞は**生物製剤としてFDAの規制を受ける**」(PHS Act)

✓クリニックは**GMPに準拠しておらず、安全性・有効性の証明もない**

✓治療に使用する薬剤・機材(と患者)は州外からも来ている=コロラド州だけで完結していない

FDA (連邦政府) vs. テキサス州



Published online 20 September 2011 | Nature 477, 377-378 (2011) | doi:10.1038/477377a

News

Texas prepares to fight for stem cells

Enthusiasm for unapproved treatments worries regulators.

Archive > Volume 483 > Issue 7387 > News > Article

NATURE | NEWS

Stem-cell therapy takes off

A boom in unproven procedures

David Cyranoski

29

With development, there are unproven new compo

The US Food and Drug Administration has not approved a routine clinical use of stem cells for patients. Some advocates, however, that prepare their own cells should not be held in its jurisdiction.



WARNING LETTER

September 24, 2012

CBER-12-10

VIA FACSIMILE AND UPS

David G. Eller
Chief Executive Officer and President
CellTrex Therapeutics Corporation
12621 W. Airport Blvd., Suite 800
Sugarland, TX 77478

Public Health Service
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448



BLOG

Stem-cell provider under FDA gun

BST | Posted by David Cyranoski | Category: Biology & Biotechnology

We've predicted a **stem-cell showdown in Texas**, between the US Food and Drug Administration and a company providing unproven stem-cell treatments, and that seems to be

in a severe "warning letter" posted on the agency's website this week (but dated 24 September 2012), the FDA told CellTrex Therapeutics of Sugar Land, Texas, that its stem-cell products fall under FDA regulation and need to be approved before use in patients. The company lacks such approval but has been providing them to physicians who then inject them to paying patients for pricey, unproven clinical treatments.

extracting adult stem cells from a patient's tissue,

国際規制調和・工業規格化の動き



ICH (International Conference on Harmonization)

- Regulators Forum Cell Therapy Groupという形での意見交換
- 正式なガイドライン作成班はまだない



APEC (Asia Pacific Economic Cooperation)

- Life Sciences Innovation Forumの下部にあるRegulatory Harmonization Steering Committeeで標準化・ガイドライン作成を議論
- APEC/LSIF Stem Cell QA/QC Workshop (2011, Bangkok)
- 2012に細胞・組織を利用した医療の規制を集中討議課題に決定
⇒Governance Team: 米国, EU, カナダ, シンガポール, タイ, 台湾, 韓国, EDQM
(日本は??)



ISO (International Organization for Standardization)

- TC194 ISO13022 ヒト由来生細胞を含む医療機器(2012)



IABS (International Alliance for Biological Standardization)

- 細胞治療・遺伝子治療委員会設置(2013, 委員長: 早川堯夫(近畿大学))
- 第1回ワークショップ“Challenges Toward Sound Scientific Regulation of Cell Therapy Products”をJSTと共催(2014年3月 京都, 第2回は2015年2月東京(予定))

まとめ

1. 日米欧の再生医療・細胞治療の規制の原則は「リスクベースアプローチ」
2. 『医薬品医療機器等法』および『再生医療等安全確保法』の成立により、我が国の再生医療・細胞治療の実用化が加速されることが期待されている。
3. 「製品」と「医療」の区別のない欧米では、再生医療・細胞治療の開発はすべて、「薬事規制」の下で行われる。ただし、他に治療法のない疾病や重篤な疾病の患者のアクセス権についての議論もある。当局も公衆衛生の保護の原則とすり合わせつつ「患者目線の制度」を設けるなどしている。
4. 国際的な規制調和の動きは、まだ本格的とは言えない。ただし、そうであっても、議論には最初の段階から加わり、日本としての考え方を主張していくことが重要。既に出来てしまった枠組みに後から乗るには多くの妥協が必要となりやすい。

Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部

E-mail: yoji@nihs.go.jp



「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>

twitter  @secpscell



補足資料

再生医療等製品実用化の科学的課題

再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法/セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

原料・材料に関する留意点の明確化

- 改正薬事法案(平成25年11月20日成立)

… 「再生医療製品」が「遺伝子治療薬」とともに医薬品・医療機器から独立し、第3の 카테고리「再生医療等製品」として切り出される

- ヒトや動物に由来する成分を含む原材料等を使用した再生医療製品を製造・販売する場合

[現行薬事法下]

ヒトや動物に由来する成分は生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)を満たすことが必要

- 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG

… 再生医療等製品の製造に用いられる、ヒト又は動物に由来する成分を含む原材料等の現状に関して情報収集し、これら原材料等が満たすべき基準のあり方についての検討を行う

WGの提言

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点1>

動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例:フィーダー細胞)について、**元の動物の飼育管理等の確認が困難**な場合がある。

動物細胞組織製品原料基準(抜粋)

(2)ドナー動物は、次のいずれにも該当し、動物細胞組織製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するに十分な適格性を有するものでなければならない。

ア ドナー動物を選択するに当たっては、動物種ごとの微生物学的特性が考慮されていること。

イ ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査が、当該試験検査の項目及び当該試験検査の結果を評価する基準をあらかじめ設定した上で行われていること。特に、感染症等に関する試験検査については、動物種ごとに検査すべき項目が異なる点に留意すること。

ウ ドナー動物の受入れに際して、感染症等の伝播を防止するための措置が適切に行われていること。

エ ドナー動物の**飼育管理に関する実施方法及び手順を記載した標準操作手順書**が作成されていること。

オ 感染症等の伝播を防止するため、ドナー動物の飼育管理が封じ込めの設備その他の適切な設備を有する施設で行われていること。

カ ドナー動物が動物福祉の精神に基づいて取り扱われていること。

(5)動物細胞組織製品の原料又は材料となる動物の細胞又は組織についての、品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

ア 当該細胞又は組織を採取した施設

イ 当該細胞又は組織を採取した年月日

ウ ドナー動物の受入れ並びに試験検査及び**飼育管理の状況**

エ 当該細胞又は組織を採取する作業の過程

オ 当該細胞又は組織のロットの番号

カ アからオまでに掲げるもののほか、当該動物細胞組織製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点1>

動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの(例:フィーダー細胞)について、**元の動物の飼育管理等の確認が困難**な場合がある。

<提言>

- 動物細胞組織由来の材料(動物細胞組織製品の本質となる動物細胞ではなく、人細胞組織製品を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。)のうち、**使用実績(国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化)があり、かつ、セルバンクを構築するものには、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、生物由来原料基準にあるような、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性の要件、および記録と保存の要件は適用しない**
- 当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、**健康であることについては、一般に利用可能な情報(各国の食用の国家検疫やSPF等)により確認できることとする。**

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

＜問題点2＞

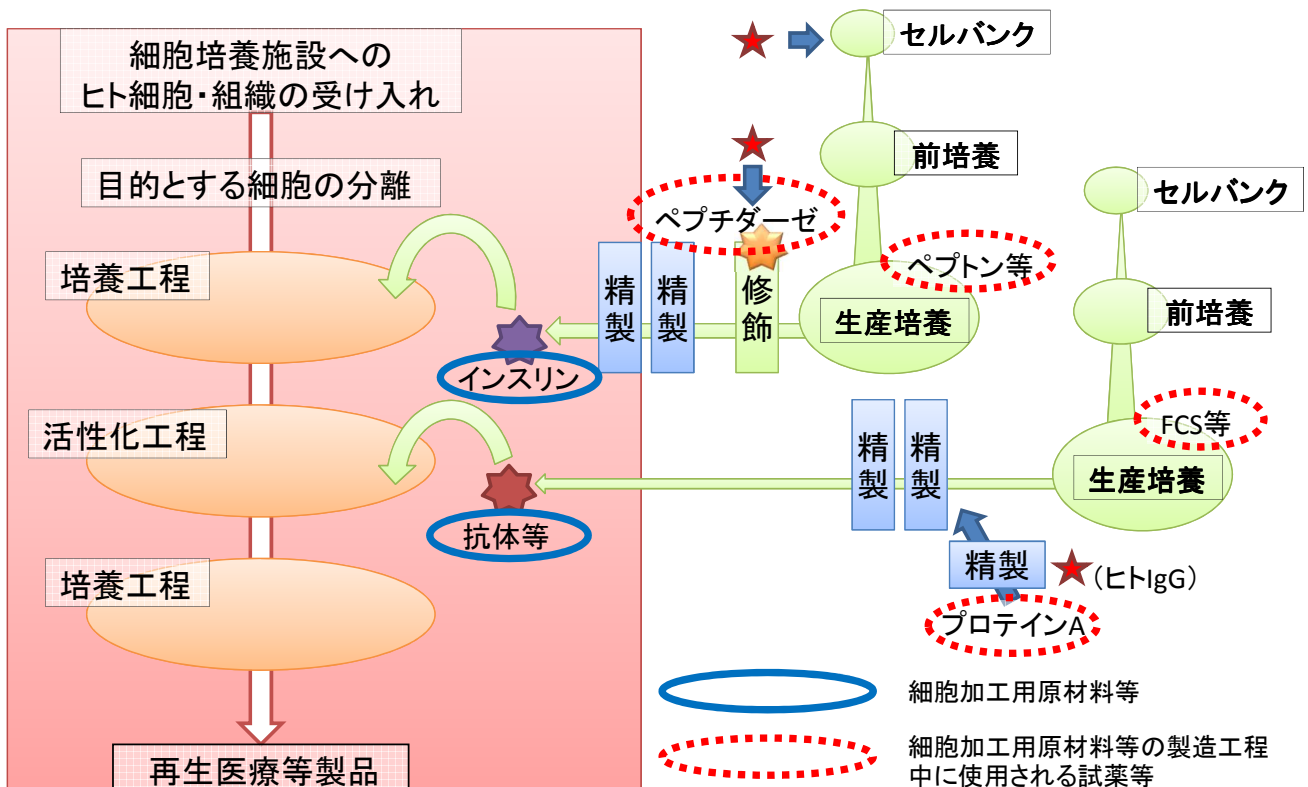
BSEに関し、2013年5月のOIE(国際獣疫事務局)の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。

＜提言＞

- OIEにおける取り決めとの齟齬(具体的には清浄国に日本と米国を追加)等を解消する。
- 培地成分等の製造用のセルバンクの樹立に用いられた培地成分等が基準の対象とならないことを明確化する。

＝H21.3.27審査管理課長事務連絡で示してきた原料等の遡りの範囲を明確化

原料等の遡りの範囲(H21.3.27審査管理課長事務連絡)

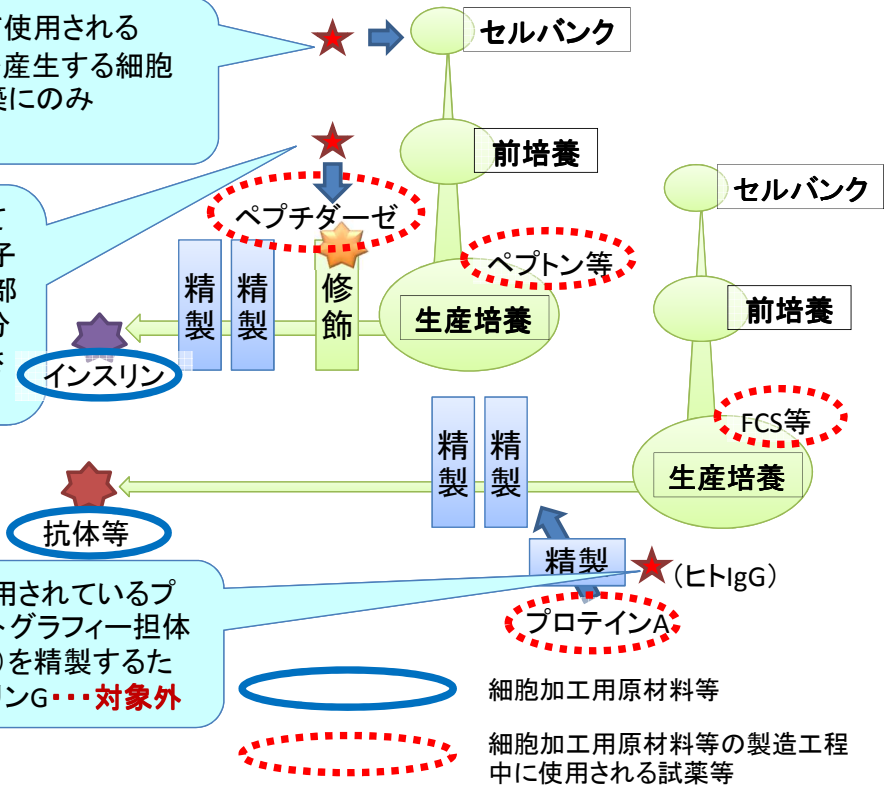


原料等の遡りの範囲 (H21.3.27審査管理課長事務連絡)

細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)を産生する細胞(大腸菌等)のセルバンクの構築にのみ用いられた原材料・・・対象外

細胞培養工程の培地成分として使用されるヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程において、部分分解に使用される菌由来成分(ペプチダーゼ)の製造に使用された原材料・・・対象外

抗体医薬品等の調製工程に使用されているプロテインAアフィニティークロマトグラフィー担体を構成するプロテインA(菌由来)を精製するために使用されたヒト免疫グロブリンG・・・対象外



『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点3>

遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるセルバンク又は細胞等の培地中の成分を作製するための原材料(例えば、インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ等の成分を産生する菌(産生菌)を培養する際に使われる動物由来ペプトン)について**健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難**な場合がある。

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点3>

遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるセルバンク又は細胞等の培地中の成分を作製するための原材料(例えば、インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ等の成分を産生する菌(産生菌)を培養する際に使われる動物由来ペプトン)について**健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難**な場合がある。

動物由来原料基準(抜粋)

- (1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料(細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のもとのされるものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。)の原材料は、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別に記載されている場合を除き、**健康な動物に由来するものでなければならない**。健康な動物に由来することが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 原材料について、**動物の原産地、使用部位等を明らかにする**とともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。
- (4) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(3)及び2. 動物細胞組織製品原料基準(2)の規定を準用する。
- (6) 原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 - ア 原材料を作製した機関名
 - イ 原材料を作製した年月日
 - ウ 原材料の検査等の結果
 - エ 原材料を作製する作業の経過**
 - オ 原材料のロットの番号

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点3>

遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるセルバンク又は細胞等の培地中の成分を作製するための原材料(例えば、インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ等の成分を産生する菌(産生菌)を培養する際に使われる動物由来ペプトン)について**健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難**な場合がある。

<提言>

- 遺伝子組換え技術や細胞培養技術を利用する際のセルバンクを構築する細胞又は培地成分の由来となる元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報については、**セルバンクの解析を徹底することで、動物の原産地や使用部位等の情報(基準の(2))、ドナー動物の的確性(基準の(4))と記録と保存(基準の(6))は適用しないこととする。**
- **培地成分といった原材料の解析が困難な場合に、原材料そのものではなく製品の製造工程中使用した当該成分を含む培養上清をサンプルとしてウイルスの確認*を行うこと**で、原材料の製造工程でウイルスの混入がないことの確認として差し支えないことを運用上明確にする。

* ICH-Q5Aに記載のin vitro試験及びin vivo試験

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点4>

再生医療等製品の製造に用いるトリプシン等の**原材料を作製する作業の経過**については、**情報の入手が困難**である場合がある。

動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、**トリプシン等の由来となる元の動物の飼育管理等の記録の確認が困難**な場合がある。

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点4>

再生医療等製品の製造に用いるトリプシン等の**原材料を作製する作業の経過**については、**情報の入手が困難**である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、**トリプシン等の由来となる元の動物の飼育管理等の記録の確認が困難**な場合がある。

動物由来原料基準(抜粋)

- (1) 動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料(細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものでされるものを除く。以下動物由来原料基準において同じ。)の原材料は、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別に記載されている場合を除き、**健康な動物に由来するものでなければならない**。健康な動物に由来することが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること及びウイルス感染リスクの検証が行われていることを確認しなければならない。
- (2) 原材料について、**動物の原産地、使用部位等を明らかにする**とともに、細胞又は組織の入手方法について明らかにしなければならない。
- (4) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(3)及び2. 動物細胞組織製品原料基準(2)の規定を準用する。
- (6) 原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。
 - ア 原材料を作製した機関名
 - イ 原材料を作製した年月日
 - ウ 原材料の検査等の結果
 - エ 原材料を作製する作業の経過**
 - オ 原材料のロットの番号

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点4>

再生医療等製品の製造に用いるトリプシン等の原材料を作製する作業の経過については、情報の入手が困難である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、トリプシン等の由来となる元の動物の飼育管理等の記録の確認が困難な場合がある。

<提言>

- **記録と保存(基準の(6)エ)については、GMPの中で必要に応じて確認(検査やSPF証明等を想定)するものとし、原料基準には記載しないこととした上で、記録の内容についても、健康な動物に由来することが確認できない場合であっても、ウイルス安全性を確認するために必要な情報でよいことを運用上明確にする。**

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点5>

自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その**運用が明確でない**。

ヒト細胞組織製品原料基準(抜粋)

- (3)ドナーは、次のいずれにも該当し、人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するものでなければならない。**なお、人細胞組織製品の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。**
- ア 当該細胞又は組織を採取するに当たって、それらの利用の目的に応じ、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されていること。
 - イ アの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切なものであること。
 - ウ アの検査項目、検査方法等に応じた再検査がウインドウピリオドを勘案して適切な時期に行われていること。
- (4)上記のほか次に掲げる疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されていなければならない。
- ア 梅毒トレポネマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
 - イ 敗血症及びその疑い
 - ウ 悪性腫瘍
 - エ 重篤な代謝及び内分泌疾患
 - オ 膠原病及び血液疾患
 - カ 肝疾患
 - キ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の痴呆症

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点5>

自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。

<考慮すべき点>

- 自己由来について感染症検査を行う目的は、
 - ①クロスコンタミネーションだけではなく、
 - ②作業者の安全確保、
 - ③製造工程中の感染ウイルスの増殖を避けること等にある。
- 自己由来製品の場合、術後感染に関する原因等を遡及できるよう、多くの場合、入院や手術に際してB型肝炎、C型肝炎、HIV等のウイルス検査が行われている。

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点5>

自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。

<提言>

- 自己由来製品については、実施する場合に考慮すべき点を製造業者、ドナーが明確に理解するような措置を講ずるとともに、必要な情報(例えば、ドナーの同意を得て受入伝票に、医療の実施に際し、すでに実施されている感染症に関するカルテ上の記載内容を記載する等)を入手できていればよいことを通知等で明確化する。
- 人由来の原材料について、自己由来でも、患者が術後に感染症を発症するケースなど、ドナースクリーニングを術前にやっておかないと、何が感染の原因か遡及できなくなる(その患者があらかじめ自らの感染の状態を知らない場合。)。このため、ドナーサンプルの一定年限の保管(現在の生物由来製品ではGMPの中で実施している。)を行う。一般に術前には患者の検査をしている場合が多いが、これらの検査、及び事後に検査が可能となるようなサンプルの保管について通知等で推奨する(例:血液製剤の遡及調査ガイドライン)
- 作製の特性上、ドナースクリーニング内容を追うことができないもの(例えば、ES細胞)については、セルバンクでの解析及び適切なウイルス否定試験をもってやむなしとする

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点6>

ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い**遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等 (TGF- β 等)**では、**原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難**な場合がある。

ヒト由来原料基準(抜粋)

(4)原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

- ア 原材料を作製した機関名
- イ 原材料を作製した年月日
- ウ 原材料の検査等の結果
- エ 原材料を作製する作業の経過**
- オ 原材料のロットの番号
- カ アからオまでに掲げるもののほか、当該製品の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点6>

ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い**遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等 (TGF- β 等)**では、**原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難**な場合がある。

<提言>

- 原材料を作製する作業の経過に関する記録等は**GMPの中で必要に応じて確認**するものとし、**原料基準には記載しない**こととし、また、**当該記録等もウイルス安全性を確認するために必要な情報**でよいことを運用上明記する。

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点7>

薬事法改正により、血液製剤以外の目的でも採血が可能となるが、**採血方法に関する規定については、主に輸血用血液製剤のために定められたものである**

<提言>

- **血液関連規定は再生医療等製品の原料基準としては設定せず、ヒト由来原料基準に含める**

『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WGの提言

<問題点8>

薬事法で承認された製品を使う場合（例えばヒトアルブミンなど）は、当該製品の使用量が承認の用法用量の範囲内と想定されれば、**生物由来原料基準に適合しているものと見なしてよい？**

<提言>

- **最終製品に含まれる量が承認の用法・用量を大幅に超えない限り、生物原料基準の適用外であることを明記する。**