

Table.10 Chromosome aberration test of methanol-extracts from PU.

S9	濃度 (%)	相当材料 重量 (g)	倍 数 体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				ctg	ctb	cte	f	csb		cse	total
-	0		4	0	0	0	0	0	0	0	
	25	0.026	1	1	0	0	0	0	0	1	-
	50	0.052	2	1	1	0	0	0	0	2	-
	100	0.104	4	0	0	0	0	0	1	1	-
+	0		3	0	0	1	0	0	0	1	
	25	0.026	0	3	1	0	0	0	0	4	-
	50	0.052	5	2	0	0	0	0	0	2	±P
	100	0.104	2	0	1	0	0	0	0	1	-

判定の項のPは、倍数体の結果を表示していることを示す。

Table.11 Chromosome aberration test of methanol-extracts from 0.4% MDA-PU.

S9	濃度 (%)	相当材料 重量 (g)	倍 数 体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				ctg	ctb	cte	f	csb		cse	total
-	0		4	0	0	0	0	0	0	0	
	25	0.0258	3	0	0	1	0	0	0	1	-
	50	0.0515	0	1	0	0	0	0	0	1	-
	100	0.103	1	1	2	0	0	0	0	2	-
+	0		3	0	0	1	0	0	0	1	
	25	0.0258	2	1	0	2	0	0	0	3	-
	50	0.0515	2	0	0	0	0	0	0	0	-
	100	0.103	5(1)	1	0	2	0	0	0	3	±P

倍数体の項の括弧内の数字は核内倍加の数を表示している。

判定の項のPは、倍数体の結果を表示していることを示す。

Table.12 Chromosome aberration test of methanol-extracts from 4% MDA-PU.

S9	濃度 (%)	相当材料重量 (g)	倍數体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				c/g	c/b	c/b	f	c/sb		c/s	c/e
-	0		1	1	0	0	0	0	0	1	
	12.5	0.00655	0	0	1	0	0	0	0	1	-
	25	0.0131	2(1)	1	1	1	0	1	0	4	-
	50	0.0262	2(1)	1	7	19	1	0	0	24	+
	100	0.0524								Tox	
+	0		2	1	0	0	0	0	1	1	
	12.5	0.00655	0	2	1	1	0	0	0	4	-
	25	0.0131	1	0	0	0	0	0	0	0	-
	50	0.0262	6(5)	0	0	1	0	0	0	1	±P
	100	0.0524								Tox	

倍數体の項の括弧内の数字は核内倍加の数を示している。
 判定の項のPは、倍數体の結果を表示していることを示す。

Table.13 Chromosome aberration test of acetone-extracts from PU.

S9	濃度 (%)	相当材料重量 (g)	倍數体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				c/g	c/b	c/b	f	c/sb		c/s	c/e
-	0		0	0	0	0	0	0	0	0	
	25	0.0139	1	1	1	0	0	0	0	2	-
	50	0.0279	1	1	1	0	0	0	0	2	-
	100	0.0557	3	0	0	1	0	0	0	1	-
+	0		1	0	0	1	0	0	0	1	
	25	0.0139	2(1)	0	0	0	0	0	0	0	-
	50	0.0279	0	1	0	0	0	0	0	1	-
	100	0.0557	1	0	0	0	0	0	0	0	-

倍數体の項の括弧内の数字は核内倍加の数を示している。

Table.14 Chromosome aberration test of acetone-extracts from 0.4% MDA-PU.

S9	濃度 (%)	相当材料重量 (g)	倍數体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				cte	ctb	cte	f	csb		cse	total
-	0		0	0	0	0	0	0	0	0	
	25	0.0137	2	0	0	0	0	0	0	0	-
	50	0.0275	2	1	0	0	0	0	0	1	-
	100	0.0549	0	0	0	0	0	0	0	0	-
+	0		1	0	0	1	0	0	0	1	
	25	0.0137	5	0	0	0	0	0	0	0	±P
	50	0.0275	3	0	1	0	0	0	0	1	-
	100	0.0549	0	1	0	0	0	0	0	1	-

判定の項のPは、倍數体の結果を表示していることを示す。

Table.15 Chromosome aberration test of acetone-extracts from 4% MDA-PU.

S9	濃度 (%)	相当材料重量 (g)	倍數体	染色体構造異常の頻度 (%)					判定		
				cte	ctb	cte	f	csb		cse	total
-	0		2	0	0	0	0	0	0	0	
	12.5	0.00666	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	25	0.0133	3	1	0	0	0	1	0	2	-
	50	0.0267	5	2	3	13	0	1	0	18	+
	100	0.0533								Tox	
+	0		4	0	0	1	0	0	0	1	
	12.5	0.00666	2	0	0	1	0	0	0	1	-
	25	0.0133	1	1	0	0	0	1	0	2	-
	50	0.0267	0	2	2	2	0	0	0	6	±
	100	0.0533								Tox	

承認申請書原材料記載要領研究会議 土屋分担

第一回平成15年9月29日 14時～17時

場所:医薬品医療機器審査センター、機構分室

出席者:

委員:土屋(委員長)、小池、齋島、小林、松村、中田、山本、森、小木、石川、大木、小木戸、佐藤(則)、佐藤(道)、富畑、中田、袴塚、増田

厚生労働省:河原、近藤

審査センター:鈴木、中井、小池、遠藤

第二回15年11月10日 14時～17時

場所:医薬品医療機器審査センター、機構分室

出席者:

委員:土屋(委員長)、小池、齋島、小林、松村、中田、山本、森、小木、石川、大木、小木戸、佐藤(則)、佐藤(道)、富畑、中田、袴塚、増田

厚生労働省:河原、近藤

審査センター:鈴木、中井、小池、遠藤

第三回平成16年1月14日 14時～17時

場所:医薬品医療機器審査センター、機構分室

出席者:

委員:土屋(委員長)、石川、大木、小木戸、小林、佐藤(則)、佐藤(道)、富畑、中田、齋島、袴塚、増田、森、山本

厚生労働省:河原、近藤

審査センター:鈴木、中井、小池、遠藤

第四回平成16年3月9日 14時～17時

場所:医薬品医療機器審査センター、機構分室

委員:土屋(委員長)、小池、齋島、小林、松村、中田、山本、森、小木、石川、大木、小木戸、佐藤(則)、佐藤(道)、富畑、中田、袴塚、増田

厚生労働省:河原、近藤

審査センター:鈴木、中井、小池、遠藤

H15.9.29
於 機構分室

厚生科学研究「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する
国際ハーモナイゼーション研究」

承認申請書原材料記載要領研究班 第一回会議（土屋分担）

議事次第

1. 開会
2. 原材料記載について
3. その他
4. 閉会

資料 1： TC194「原材料又は成分及び分量」欄の記載方法：高分子材料編（最終案）
：金属材料編（最終案）

資料 2： ISO10993「医療機器の生物学的評価」
パート 18 原材料の化学的キャラクタリゼーション

資料 3： 「原材料又は成分及び分量」欄の記載要領の骨格

H15.11.10
於 機構分室

厚生科学研究「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する
国際ハーモナイゼーション研究」

承認申請書原材料記載要領研究班 第二回会議（土屋分担）

議事次第

1. 開会
2. 原材料記載について
3. その他
4. 閉会

事前配付資料：各記載例（案）

資料1： 記載例の様式（案）

資料2： はじめに（案）

厚生科学研究「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する
国際ハーモナイゼーション研究」

承認申請書原材料記載要領研究班 第三回会議（土屋分担）

議事次第

1. 開会
2. 原材料記載について
3. その他
4. 閉会

議事

各項共通検討事項

1. クラス分類については、GMDN の分類に従うこと。但し、1 品目中に異なる使用期間（リスク）の構成成分が含まれる場合（ステントとデリバリーシステムなど）は、各構成成分を GMDN 分類の原則を適用した際の分類として応用することとする。なお、細分類が必要な場合は個別に判断することとする。
2. 既存材料と新規材料の区別は原則として行わないこととする。（原材料の特定には直接関係ない）
3. 表中又は欄外の「生物学的安全性又は毒性評価」により原材料を特定する記載は行わないこととする。（原材料の特定には直接関係ない）

個別検討事項

1. 低分子量化学物質、添加剤、色素
 - ・ クラスⅣ 1%以下、クラスⅢ 3%以下、クラスⅡ 5%以下で安全性に影響を与えない場合の記載不要については、再検討する。
2. セラミックス
 - ・ 星とり表の内容の再確認（申請者によるバラツキがでないように考慮する）
3. 金属材料
 - ・ 履歴の必要性について再確認
4. 粘着剤
 - ・ 星取表の内容の再確認

H16.3.9
於 機構分室

厚生科学研究「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する
国際ハーモナイゼーション研究」

承認申請書原材料記載要領研究班 第四回会議（土屋分担）

議事次第

1. 開会
2. 原材料記載について
3. その他
4. 閉会

事前配付資料：各記載例（案）

資料 1： はじめに（案）

厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)

分担研究報告書

医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究
分担研究者 岡野 光夫 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長

平成15年度厚生科学研究費補助金細胞組織医療用具委員会

委員一覧

石川 烈	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座
上田 実	名古屋大学大学院医学研究科、頭頸部感覚器外科学講座
大串 始	産業技術総合研究所
大野 邦夫	旭メデイカル株式会社
小川 哲朗	ペンタックス株式会社
岡野 光夫	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
片倉 建男	テルモ株式会社
久保木 芳秀	東レ株式会社
熊谷 憲夫	聖マリアンナ医科大学形成外科
黒田 享	株式会社ジャパンティッシュエンジニアリング
澤 芳樹	大阪大学医学部大学院機能制御外科学
篠崎 尚史	東京歯科大学角膜センター
清水 達也	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
土屋 利江	国立医薬品食品衛生研究所療品部
堤 定美	京都大学再生医科学研究所
寺岡 慧	東京女子医科大学 腎センター
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
麻坂 美智子	日本メドトロニック株式会社

研究要旨

日本における細胞・組織を用いた医療用具の臨床応用の過程での問題点を抽出し、その解決策を議論した。その中で行政と医療現場との考え方や知識の隔たりを是正する必要性が指摘されるとともに、新たな医療用具が開発された時や不測の事態が生じた時に具体的な対応を検討し、迅速・柔軟に処理できるシステム構築が急務であることが課題としてあげられた。前者に対しては医師・研究者・企業向けの細胞・組織医療用具に関する規制・手順などに関するガイダンス的なパンフレットを作製した。後者に関しては各臓器の専門家がワーキンググループを構築し学会および厚生労働省と意見交換できるような場を設けることが提案された。

A. 研究目的

昨年度までの研究により細胞・組織を用いた医療用具に関する臨床および研究レベルでの国際的な現状の把握ならびに日欧米での法・規制の相違を明確にした。またそれぞれの臓器に関する細胞・組織医療用具の安全性・有効性の評価法を提示した。本年度はこれらの研究成果をもとに日本における細胞・組織医療用具の臨床応用にむけて問題となる点を抽出し、それらに対する解決策を議論することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では初年度より大学、企業、国立研究所、厚生労働省に所属する専門

家からなる細胞組織医療用具委員会で調査・議論を行ってきたが、本年度も継続して本委員会を中心に議論・作業を行った。委員会では実際に日本において細胞・組織医療用具を臨床応用する際にどのような過程で行われるかについて詳細に検証し現状での問題点を抽出した。またその原因や解決策についても議論し具体的な方法を提案した。

C,D. 研究結果・考察

委員会において細胞・組織医療用具の臨床応用に向けて行政と医療現場との考え方や知識の隔たりが指摘されたことから医師・研究者・企業向けの細胞・組織医療用具に関する規制・手順などに関

するガイドス的なパンフレットを作製した(参考資料1:本委員会において作製した原案であり、業の定義などいくつかの事項に関しては明確になっていない点もあることから厚生労働省側に確認のうえ最終的なパンフレットとして再生医療関係者に配付する予定である)。内容的には「治験以外の臨床研究」「企業主導の治験」に加え今後可能となる「医師主導の治験」に関する解説も加えた。

また議論の中で細胞・組織医療用具の確認申請時の具体的な書類作成において平成11年7月30日医薬発第906号「細胞・組織を利用した医薬用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」および平成12年12月26日医薬発第1314号「ヒト由来細胞・組織加工薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針:別添1及び2」の比較検討が行われ(参考資料2)、作業上の整合性などに関し問題点が指摘され、申請様式の順序や項目の統合化などの要望が出された。また、確認申請にあたってはFDAにおけるPre-IND(Investigational New Drug Application) Meetingのように事前相談が可能な制度運用や確認申請審査の迅速化の必要性が要望として出され

た。

さらに細胞・組織医療用具に関する米国のシステムとの比較の討議の中で臓器ごとに専門家からなるワーキンググループをつくり各学会とも連携してガイドラインの作製・評価ができるシステムを構築することが提案された。

E. 結論

細胞組織医療用具の臨床応用は黎明期であり細胞・組織を扱うという点で不確定な要素も多く、その安全性・有効性に関し慎重に評価していく必要がある。しかしながらリスクを過大視し多くの患者へのベネフィットを逃すことにならないよう評価法に関する新たな技術開発も行い安全性・有効性の科学的な根拠を積み上げていくことが肝要である。これらのことを実現するためにはまず医師、研究者、企業が行政とともに相互の緊密なコミュニケーションをはかり現状での課題・問題点を共有し、その解決策を議論・追求することで社会全体として細胞・組織医療用具を発展させることが必要と考えられた。本研究における細胞・組織医療用具委員会がこういった新たなシステムづくりへの端緒となるものと信ずる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

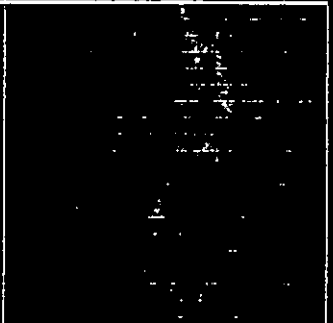
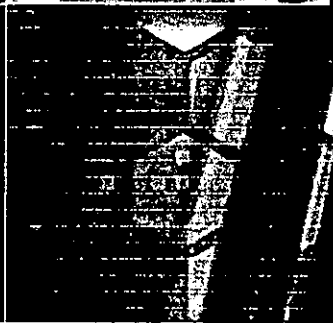
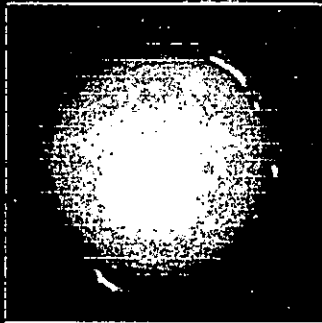
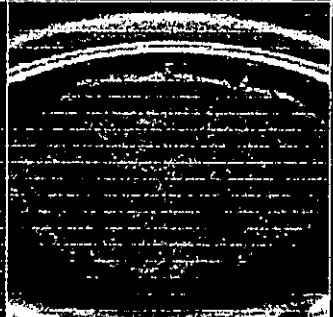
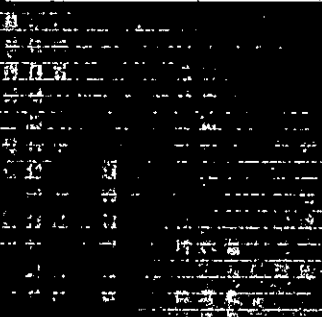
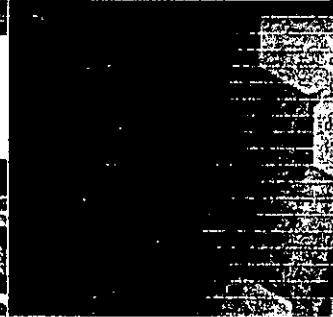
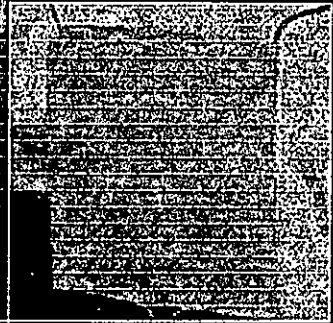
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

再生医療の臨床応用に向けて

原案



細胞・組織医療用具委員会

事務局 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

A dark, futuristic scene featuring several glowing, spherical objects of varying sizes. A bright, multi-lined streak of light cuts across the lower right portion of the frame. The overall aesthetic is high-tech and mysterious.

再生医療が夢のある未来を創ります。

再生医療の適正な臨床応用に向けて

低分子の生理活性物質が薬である時代に薬の安全性・有効性を科学的に証明することが要求され、あらゆる角度からそれを可能とする科学的手法の開発が進められてきました。そして20世紀後半には、細胞工学、遺伝子工学などの学際領域の発展と共に、ペプチド、タンパク質が薬となる時代を迎えました。生理活性ペプチドを大量に合成、製剤化する方法も確立されつつあり、今後益々の発展が期待されています。

一方、21世紀の医療を飛躍させる新たな手段として再生医療が注目を集め、従来の移植医療のドナー不足の問題を解決し、対処療法から根本治療につながる医療としてその発展に大きな期待が寄せられています。しかしながら、細胞や組織は従来の物質としての薬と比べ、代謝を持つ生きただけのものであり、生体外や生体内で増殖・再生が可能なることから、大きな治療効果も期待できる反面、その臨床応用に際しての安全性・有効性については従来の薬と異なる新しい考え方や方法を科学的な根拠に基づいて設定していくことが必須となっています。

私たちは細胞・組織医療用具委員会において再生医療の現状把握、安全性・有効性に関する議論をしてまいりました。既に研究レベルでは殆どすべての組織・臓器が再生医療の対象となっているといっても過言ではありませんが、再生医療の臨床応用に関してはこれまでの薬が薬事法に基づき治療として行われてきたのに対し、もっぱら医師主導の臨床研究という形で医療機関ごとに行われています。しかし、今後より多くの再生医療が急速に臨床応用される可能性があることを考えると、何らかの指針・基準に沿って行われることがより良い再生医療の実現のためには望ましいと考えられます。再生医療ではこれまでの医薬品や医療機器(用具)とは異なる細胞・組織由来のものを使用することからそれらに合わせた指針・基準が整備されつつありますが、その具体的な内容に関しては一般的にあまり知られていないのが現状です。そこで本パンフレットでは再生医療を臨床応用するにあたって遵守すべき指針・基準の概要を解説しました。これらに則して適正な臨床応用を行い、科学的な安全性・有効性を示していくことで再生医療を21世紀の医療としてさらに発展させることができるものと考えます。

細胞・組織医療用具委員会 委員長

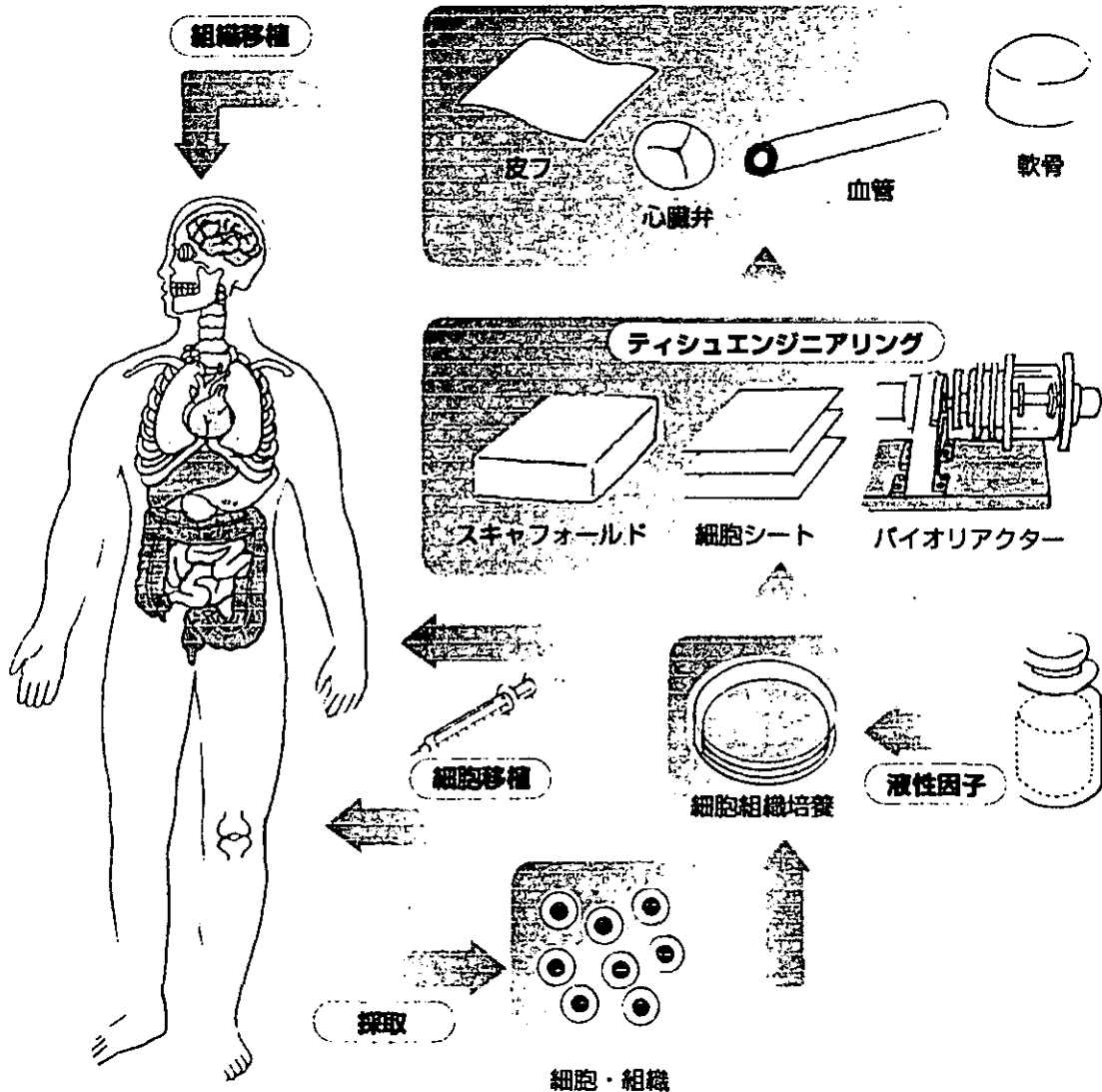
東京女子医科大学 先端生命医科研究所 岡野 光夫



再生医療の現状

不全・欠損組織の補完を目的に細胞移植あるいは組織工学（ティッシュエンジニアリング）的手法により作製した組織の移植が再生医療として広く研究され一部臨床応用されるに至っています。細胞移植としては虚血心筋に対する筋芽細胞や骨髄由来細胞の移植、下肢虚血に対する骨髄由来細胞の移植が臨床応用されています。再生組織としては皮膚、骨、軟骨、血管、角膜の移植が臨床応用されており商品化されているものもあります。また、歯周組織、食道、気管、心筋、心臓弁、肝臓、膀胱、尿管、神経などさまざまな組織・臓器に対する再生医療の研究開発が行われています。

再生、細胞・組織医療



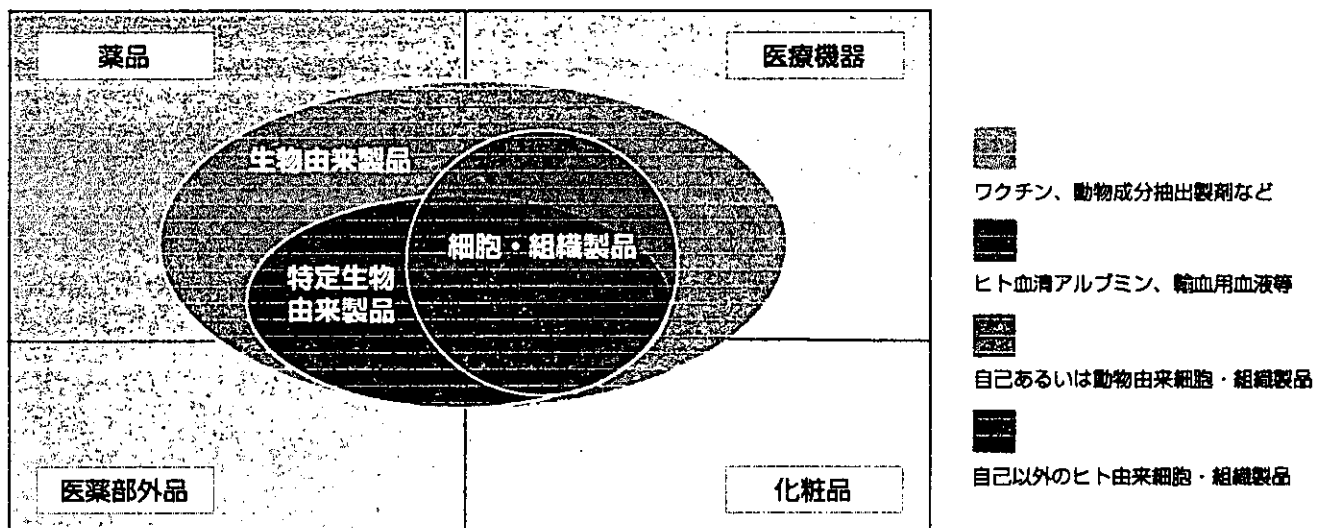
再生医療と薬事法



現在再生医療の臨床応用に関しては医療機関内で医師が主体となって細胞移植や再生した組織の移植を行う場合（治験以外の臨床研究）と企業が培養・製造した細胞・組織を医療機関で移植する場合があります（企業主導の治験）。一般的に前者は薬事法対象外であり後者が薬事法の対象となります。薬事法は「業」にあたるものを対象とします。すなわち単なる医療行為を越え製造行為を含む場合や不特定多数の患者に頒布される場合に薬事法の適用となります。従って医師が主体となって行う場合もその行為が「業」にあたる場合は薬事法違反を問われる可能性もあります。たとえばある大学の工学部で作製した培養組織を継続的に同じ大学の医学部の付属病院へ提供し臨床に用いた場合などが「業」に該当することになり、「業」にあたる行為か否かに関しては慎重に判断する必要があります。判断しかねる場合は厚生労働省に確認することが望まれます。

薬事法では細胞・組織に何らかの加工を施したものを細胞・組織製品（医薬品および医療機器（用具））とし製品化のプロセスや治験に関する基準を設けています。加工の範疇には単なる組織からの細胞分離や冷凍・解凍は入りませんが細胞・組織の培養、薬剤処理、種々の生体材料（バイオマテリアル）への播種などが含まれます。またこの細胞・組織製品はエイズやクロイツフェルトヤコブ病といった感染症伝播の教訓からヒト血液製剤やヒト乾燥死体硬膜と同様に生物由来製品として扱われ、特にヒト由来の細胞・組織（自己由来細胞・組織は除く）を用いている場合は特定生物由来製品として原材料に関わる安全確保や市販後の感染症の監視・追跡に関する基準も定められています。再生医療では多くの場合この細胞・組織製品を扱うことになることからその臨床応用の行程が「業」にあたる場合はこれらの基準を遵守する必要があります。

薬事法における細胞・組織製品の位置付け

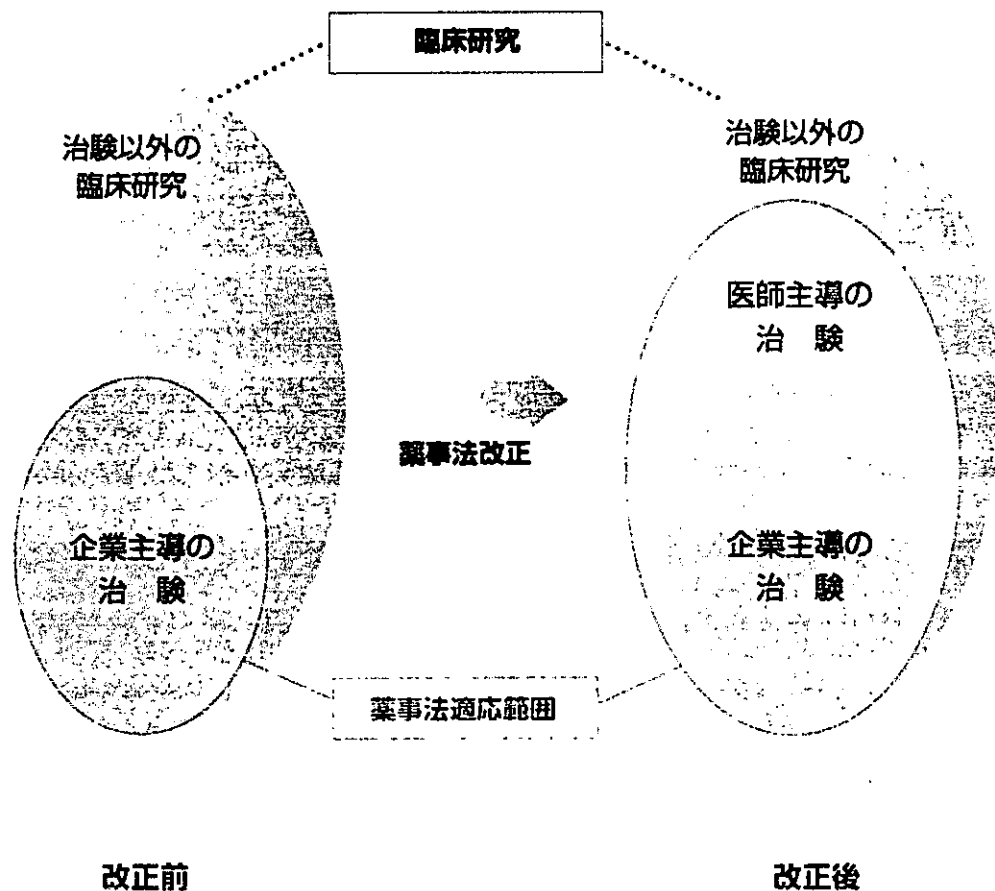


再生医療の臨床応用へのアプローチ

再生医療の臨床応用は最初すべて臨床研究の形で行われるわけですがこれまでは前記したように医師が主体で行う「治験以外の臨床研究」および「企業主導の治験」という2つのアプローチで行われてきました。しかしながら今後は薬事法の改正¹により新しく「医師主導の治験」の制度が導入されます。すなわち「企業主導の治験」ではなく医師の責任において治験を行うことが可能になります。これまでの「治験以外の臨床研究」と異なり「医師主導の治験」ではその結果を製品の承認申請にも使用できることから患者に早い段階で製品の提供ができ、企業が着手しないような最先端医療の臨床応用の可能性が広がると考えられています。

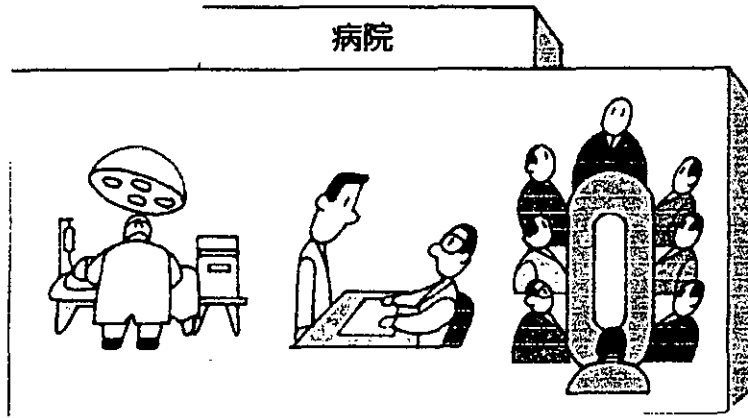
1. 「薬事法及び採決及び供血あっせん薬取締法の一部を改正する法律について」
平成14年7月31日厚生労働省発医薬第0731011号

薬事法改正にともなう臨床研究と治験の区分

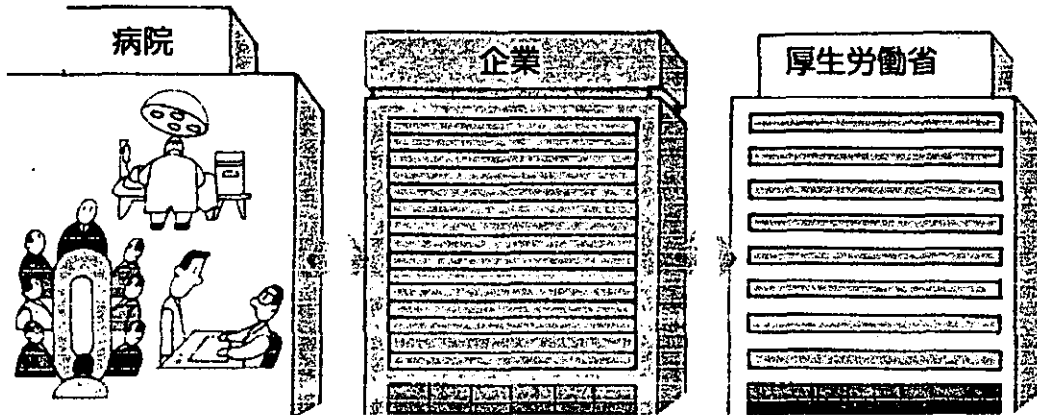


(治験以外の臨床研究・企業主導の治験・医師主導の治験)

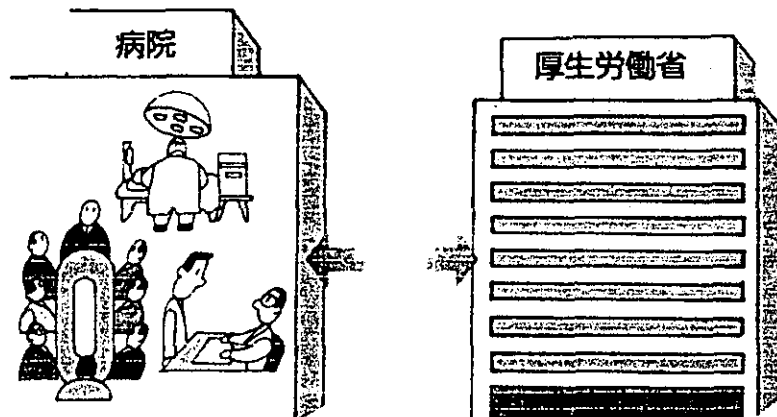
治験以外の臨床研究



企業主導の治験



医師主導の治験



治験以外の臨床研究

医療機関内において医師主導で行う「治験以外の臨床研究」は薬事法の規制は受けませんが臨床研究として「臨床研究に関する倫理指針」¹を遵守する必要があります。この指針では個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項が定められています。再生医療の臨床研究もこれに沿って社会の理解と協力を得て行うことが肝要です。

右ページに示すように「治験以外の臨床研究」では、実施しようとする医師（研究責任者）が臨床研究機関の長及び倫理審査委員会と相互のやりとりを行って進めて行くこととなります。審査は倫理的観点及び科学的観点から行われ、倫理審査委員会が実施又は継続が適当でない旨の意見を述べた場合は、臨床研究機関の長は実施又は継続を許可してはいけません。

臨床研究の実施中、研究責任者は次の事項について臨床研究機関の長に報告する必要があります。

- ① 臨床研究に関する国内外における発表情報等
- ② 重篤な有害事象
- ③ その他臨床研究の適正性及び信頼性を確保するための調査に必要な情報
- ④ 期待される利益よりも起こりうる危険性が高いと判断された場合
- ⑤ 十分な成果が得られた場合

④⑤の場合は報告前に、臨床研究を中止又は終了する必要があります。

1. 「臨床研究に関する倫理指針」平成15年7月16日厚生労働省告示第255号

