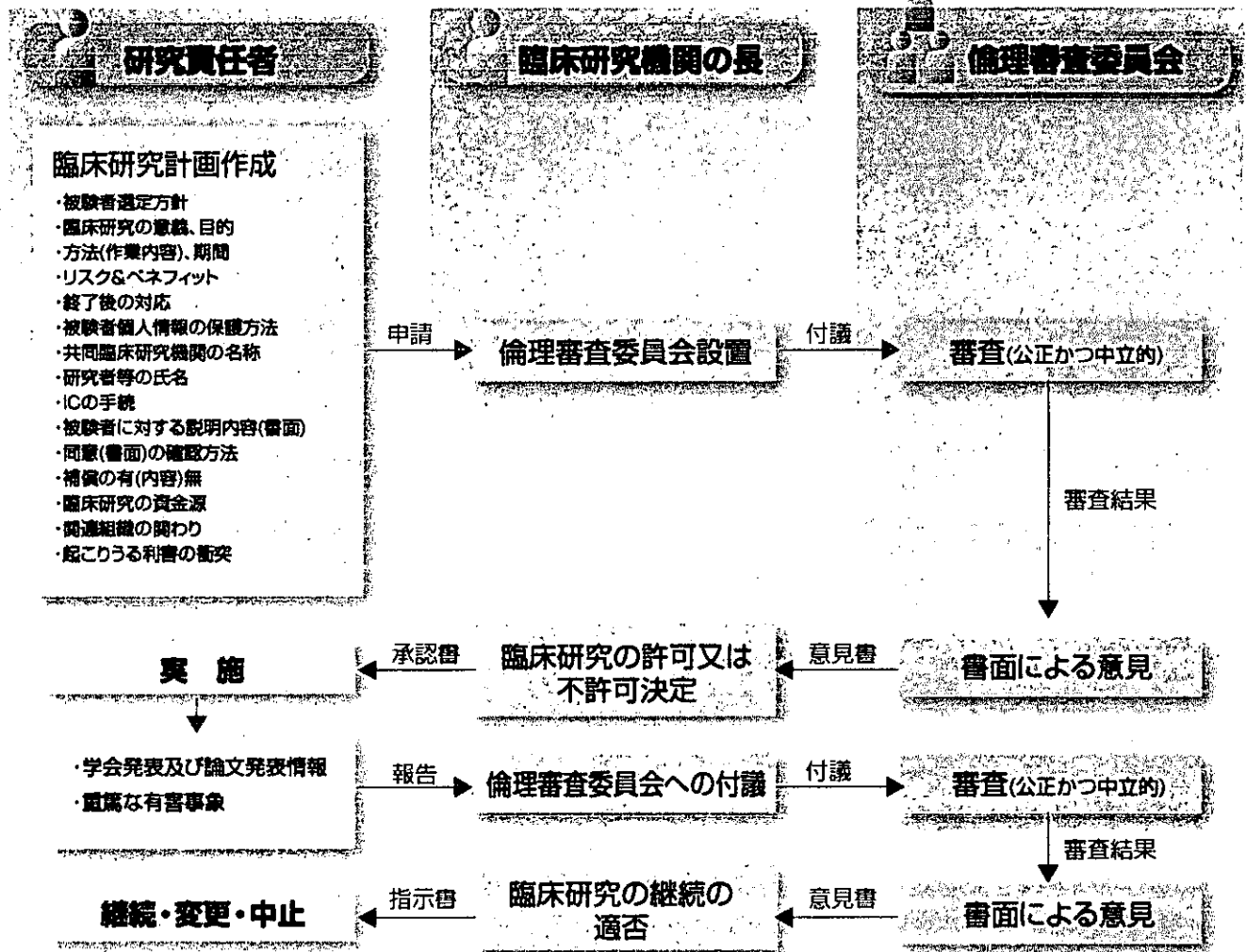


臨床研究実施のプロセス



倫理審査委員会

学際的かつ多面的な視点から、様々な立場の委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるように、適切に構成・運営されなければなりません。

倫理委員会は

- ①医学・医療の専門家等自然科学の有識者
- ②法律学の専門家等人文・社会科学の有識者
- ③一般の立場を代表する者で構成し、外部委員を含むとともに男女両性である必要があります。

また審議又は採決には人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員の一名以上の出席が必要であり、臨床研究機関の長など審査対象の臨床研究に携わる者は、審議又は採決に参加してはいけません。さらに委員には守秘義務があります。

企業主導の治験

企業が製品の承認を得るために行う臨床試験を治験といいます。治験を含め製品化のプロセスは右頁のように薬事法およびその関連基準・指針に沿って行う必要があります。

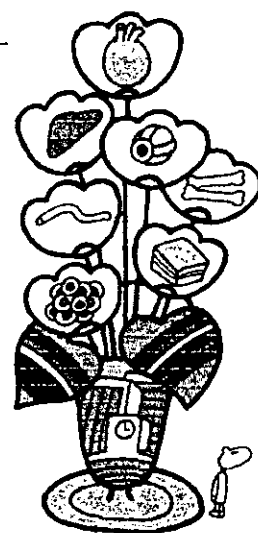
特に細胞組織製品の治験に関しては品質及び感染症などに関する安全性を確保するために治験届けを出す前に、厚生労働省に確認申請を行うことが義務づけられました。確認申請での記載項目に関しては「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」¹および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」²を基準に作製します。添付すべき資料項目としては原材料、製造方法、品質管理、安定性、非臨床安全性試験データ、効力又は性能を裏付ける試験データ、体内動態などが含まれGLP³、GMP⁴に準拠した内容である必要があります。この申請が審議のうえ厚生労働省の確認を受けると治験届けを提出することが可能となり治験を開始することになります。

治験はGCP⁵に沿って行い企業が医療機関に治験を依頼、機関の長が治験審査委員会を設置しそこで審議のうえ治験の倫理的・科学的妥当性が確認されたら担当医師が実施します。医師は進行状況、副作用などに関し適宜報告し、終了したら報告書を作成し依頼した企業に提出します。次に治験結果をもとに承認申請を行い厚生労働省の承認を得れば製造・販売が可能となります。

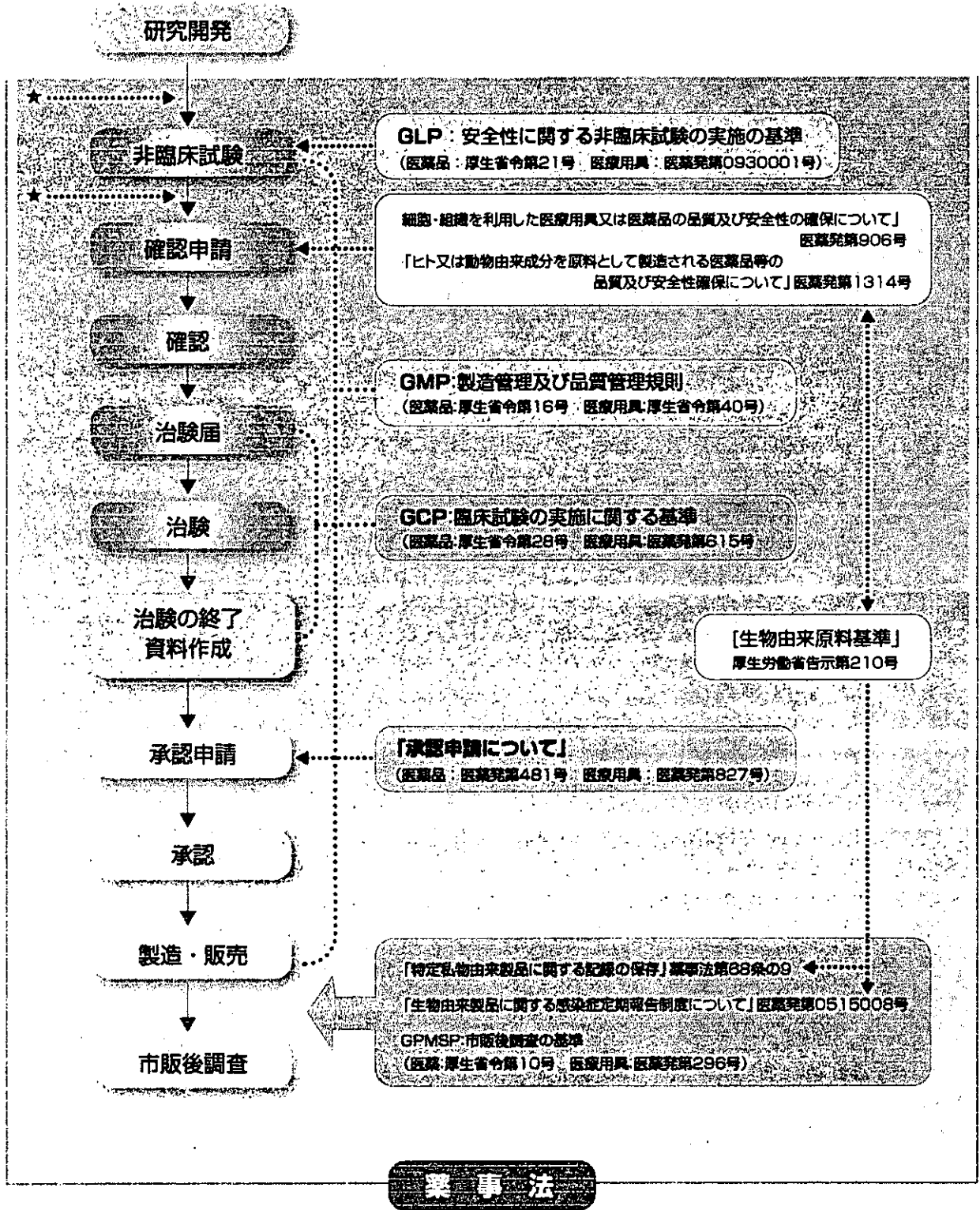
市販後に関しては副作用の情報収集ならびにその被害防止のためにGPMSP⁶に従った調査が義務づけられています。これに関しては薬事法の改正により企業のみならず医療関係者からの報告も求められています。

また細胞・組織製品に関しては「生物由来原料基準」⁷が新たに施行されたことに伴いドナースクリーニングなど原材料に関する基準や感染症定期報告制度⁸が設けられています。さらに特定生物由来薬品に関しては20年間の記録の保存が義務づけられています⁹。

1. 「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日医薬発第906号
2. 「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」別添2、平成12年12月26日医薬発第1314号（動物（異種）の細胞・組織を利用した製品の治験に当たって必要になる確認申請についての指針はまだ出されていません。）
3. GLP：Good Laboratory Practice：非臨床試験の実施に関する基準
4. GMP：Good Manufacturing Practice：製造管理及び品質管理に関する基準
5. GCP：Good Clinical Practice：臨床試験の実施に関する基準
6. GPMSP：Good Post Marketing Surveillance Practice：医薬品の市販後調査に関する基準
7. 「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
8. 「生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」平成15年5月15日医薬発第0515008号
9. 薬事法第68条の9（記録の作製、保管）



製品化プロセスに関連する基準・指針



★ 細胞・組織を利用した医療製品の確認申請に当たって事前相談が可能な制度が望まれており、近々実施される予定。

医師主導による治験

医師主導による治験に関しては「薬事法の一部を改正する法律」¹において明確化されており医薬品に関する医師主導の治験の実施基準に関するGCP省令²は既に施行されています。医療機器（用具）に関しても平成17年4月1日に施行される見込みです。従って再生医療においても「医師主導の治験」が可能になるわけですが、この場合薬事法に遵守し、倫理性・科学性を確保するためGMP及びGCPに基づいて実施する必要があります。当該治験においては、外部から未承認の細胞・組織医療製品等の提供を受けることや、医師から外部への委託製造が可能となります。治験実施のためのプロセス等は基本的に企業主導の治験と同様ですが、治験を行う医師あるいは医療機関が当該治験に関する全責任を負うこととなります。提供された又は委託製造された細胞・組織医療製品等の品質・安全性についても責任をもつこととなります。治験の実施の準備及び管理に係る業務の一部は開発業務受託機関(CRO)³へ、治験の実施に係る業務の一部は治験施設支援機関(SMO)⁴へ委託することができます。また治験費用の企業負担はできません。企業が治験費用を負担する場合は企業主導の治験となります。

1. 「薬事法及び採決及び供血あっせん業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
2. 「医薬品の臨床試験の実施に関する省令の一部を改正する省令の施行について」平成15年6月31日厚生労働省発医薬第0612004号
3. CRO: Clinical Research Organization 治験プロトコル作製・モニタリング・統計解析・報告書作成などの業務の一部を実施する組織
4. SMO: Site Management Organization 手順書作製、事務支援、治験協力者の派遣を行い医療機関における治験業務の一部を支援する組織

「治験以外の臨床研究」「医師主導の治験」「企業主導の治験」の比較

	適用指針・基準	届出	治験医薬品等 提供者	費用負担者	責任者	結果の承認申請 への使用
治験以外の 臨床研究	臨床研究に関する 倫理指針	なし	本人	臨床研究機関 等	研究責任者 (医師)	不可
医師主導の 治験	薬事法 ・医師主導GCP ・GMP等	必要	本人 企業等	臨床研究機関 等	自ら治験を実施 する者(医師)	可能
企業主導の 治験	薬事法 ・GCP ・GMP等	必要	企業	企業	企業	可能

インフォームドコンセント (IC)

再生医療の臨床応用においては、被験者へのICに加え細胞・組織提供者（ドナー）へのICが必要となります。自家培養移植では被験者とドナーは同一となります。

② ドナーへのIC

ドナーへのICに関しては治験においては、「生物由来原材料基準」¹に準拠する必要があるため、治験以外の臨床研究であっても同基準や「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方」²等を参考に進める必要があります。ドナーへのICでは利用目的、個人情報の保護、採取に関する事項に関し十分説明し文書による同意が必要です。ドナー本人が同意を与えることが困難あるいは不可能な場合は代諾者や遺族から同意文書を得る必要があります。

③ 被験者へのIC

被験者のICに関しては「臨床研究に関する倫理指針」³およびGCP省令⁴にその内容が規定されておりその取得には、下記の点に注意することが求められます。

- ・文書により適切に説明
- ・説明文書はできる限り平易な表現を用いる
- ・自由意思を確保し、文書による同意を得る
- ・ICの撤回についても文書で行うことが望ましい
- ・代諾者等の選定方法を事前に臨床研究計画書に記載
- ・被験者のなるべき者の権利を放棄させる旨及びそれを疑わせる記載は不可
- ・治験依頼者、自ら治験を実施する者、実施医療機関、治験分担医師、治験責任医師の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載は不可
- ・同意文書には治験責任医師及び被験者が日付を記載し、記名捺印又は署名する

④ 同意説明文書に記載すべき項目・内容

治験以外の臨床研究および治験において同意説明文書に記載しなければならない事項は下表のようになります。

治験以外の臨床研究	治験(医師・企業主導)
当該臨床研究の意義、目的	治験が試験を目的とするものである旨 治験の目的
研究者等の氏名、職名	治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
当該臨床研究の方法	治験の方法
予測される当該臨床研究の結果、期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該臨床試験終了後の対応	予測される治療機器の効果及び予測される被験者に対する不利益
当該臨床研究の期間	他の治療方法に関する事項 治験に参加する期間
当該臨床研究への参加は任意であること 当該臨床研究への参加に同意しないこと、自らがあたえたICについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること	治験の参加を何時でも取りやめることができる旨 治験に参加しないこと、また参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報	被験者の秘密が完全に保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会が原資料を閲覧できる旨 被験者の秘密が保全される旨
当該臨床研究に伴う補償の有無及びその内容	健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨 健康被害の補償に関する事項 当該治験に係る必要な事項
被験者として選定された理由	
被験者及び代諾者等の希望により、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法についての資料を入手又は閲覧することができること	
倫理審査委員会で審査した上で、結果を他の機関へ提供できる可能性があること	
成果により特許権等が生み出される可能性及びその帰属先	
被験者を特定できないようにした上で、成果が公表される可能性があること	
資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	

1. 「生物由来原材料基準」平成15年5月20日厚生労働省告示第210号
 2. 「細胞・組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方」平成12年12月薬事・食品衛生審議会報告書
 3. 「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
 4. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成9年3月27日厚生省令28号 (GCP省令)

細胞組織医療用具委員会

本委員会は厚生科学研究費補助金医薬安全事業「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」（平成13～15年度 主任研究者 桜井靖久 東京女子医科大学 名誉教授）の分担研究「細胞・組織医療用具の有効性、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」において組織された委員会です。

● 委員長

岡野光夫 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

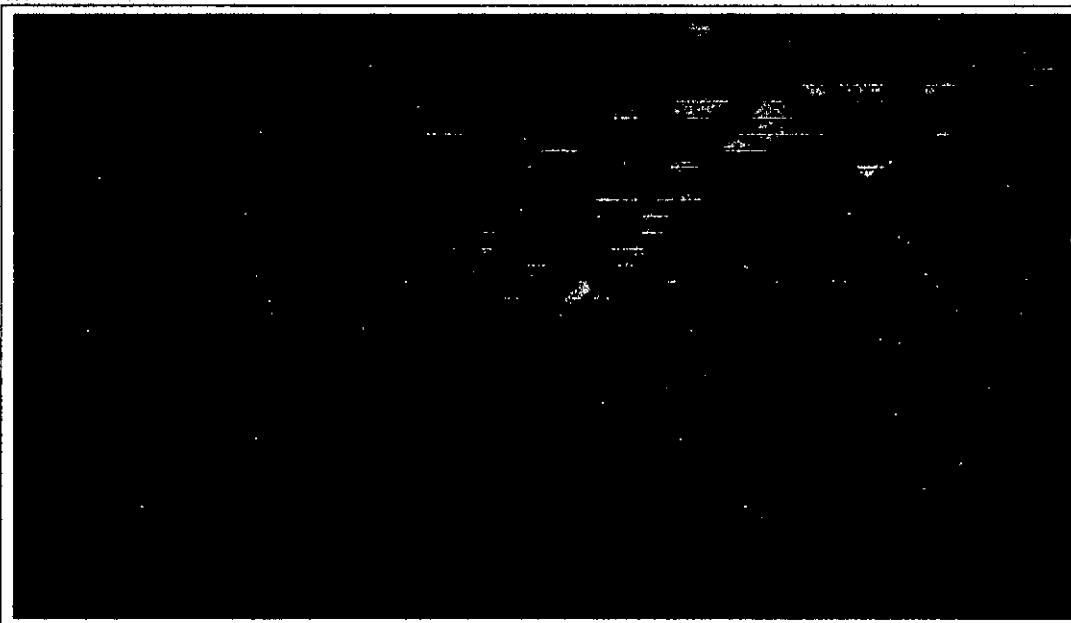
● 委員

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	ティッシュエンジニアリングセンター
大野 邦夫	旭メディカル株式会社
小川 哲朗	ペンタックス株式会社
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
十屋 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

● 協力者

梓沢 一豊	株式会社アムニオテック
植木 伸行	株式会社ビーシーエス
内藤 寿真子	ジェンザイム・ジャパン株式会社
中島 久雄	オステオジェネシス株式会社
増田 茂樹	鐘淵化学工業株式会社

再生医療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いことから本パンフレットで概説したそれぞれの基準・指針を遵守しその安全性・有効性に関し慎重に評価していく必要があります。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す。また一方で医師、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ることで現状での課題・問題点を共有し、その解決策を追求することで社会全体として再生医療を発展させることが望まれます。



参考資料ホームページ

厚生省法令等データベースシステム <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>

医薬品医療機器審査センター <http://www.nihs.go.jp/pmdec/youkoso.htm>

医薬品医療機器総合機構 <http://www.nihs.go.jp/pmdec/new-kiko/index.html>

治験ナビ <http://www.chikennavi.net/>

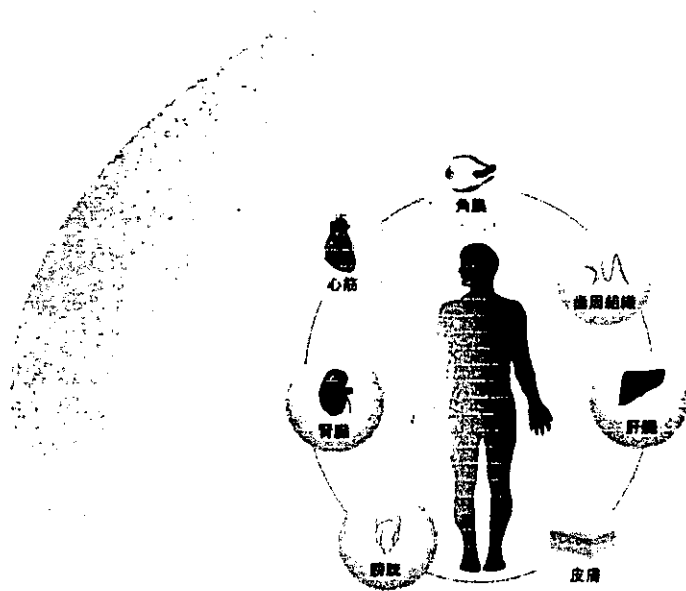
写真提供

オステオジェネシス株式会社

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

東京医科歯科大学大学歯学部

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所



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

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

TEL:03-3353-8111 (ext.30233) FAX:03-3359-6046

参考資料 2

細胞・組織利用医療製品治験のための確認申請について

1 確認申請の必要性和根拠

細胞・組織を利用した医療製品の治験を行うに者は、事前に、厚生労働大臣にその治験用具又は治験薬の安全性及び品質の確認を求めることが、厚生省医薬安全局長通知、平成 11 年 7 月 30 日医薬発第 906 号「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」により規定されている。

2 関連規制とその趣旨

- 1) 関連規制；薬発第 906 号の他に、関連する規制としては、厚生省医薬安全局長通知、平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号「ヒト由来細胞・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：別添 1 及び 2」、改正薬事法第 42 条及び同条項に基づく厚労省告示第 210 号「生物由来原料基準」がある。
- 2) 第 906 号の趣旨；医薬発第 906 号は、確認申請の趣旨及び申請に求められる内容の大枠を、行政として定めたものである。冒頭に「なお、細胞・組織利用医療用具等の安全性及び品質の確保のため必要な基本的要件を定める指針については、おって通知する」と記載。
- 3) 第 1314 号の趣旨；医薬発第 1314 号は、医薬発第 906 号の「なお書き」を具現化したもので、別添 1 に「基本的考え方」、別添 2 に「指針」が添付されている。別添 1 及び 2 に沿って既承認品の自主点検と承認書の整備を行うこと、また別添 1 は我が国における GTP (Good Tissue Practice) に相当すると考えられ、別添 2 は「確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示したものである」と記述されている。
- 4) 第 906 号と第 1314 号の関係；したがって、医薬発第 906 号と第 1314 号は重複するところがあるが、確認申請に添付すべき内容は第 1314 号にしたがうべきである。一方、申請の書式は、医薬発第 906 号に記載されているので、これにしたがうべきである。即ち第 1314 号の項目とその内容を第 906 号の該当すると思われる項目に嵌め込んでいくこと¹⁾。第 906 号の項目 6 にある、「前臨床試験等の内容の総括として、リスク便益バランスに関する考察」と、また項目 7 にある、「細胞・組織利用医療用具等の製造施設及び設備」は、第 1314 号には明記されていないが、記載する必要がある。
- 5) 告示第 210 号「生物由来原料基準」の趣旨；告示第 210 号は告示第 101 号「細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する基準」に代わるもので、告示第 101 号は廃止されている。
- 6) 人又は動物由来の細胞・組織；医薬発第 906 号は「人又は動物由来の細胞・組織

¹⁾ 参照；要望事項の 1)

を利用した医療用具又は医薬品」が対象で、その中の「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等」に対する指針が医薬発第 1314 号の別添 2 である。同別添 1 は GTP として、人及び動物両方に関係しているが、別添 2 に相当する、動物（異種）の細胞・組織を利用した製品の治験に当たって必要な確認申請の内容に関する指針は、まだ出されていない。

- 7) ヒト細胞とフィーダー細胞の共培養；フィーダー細胞の取扱いについては、まだ基準、規制、通知はないが、参考としては臨床研究の指針として医政研発第 0709001 号「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について」がある。

3 要望事項

- 1) 医薬発第 1314 号と第 906 号の記載項目と記載順序は、申請書作成上及び審査の過程における参照作業上、一致していることが望ましく、第 906 号の確認申請書の様式 1 を第 1314 号の順序・項目に統合することが望まれる。
- 2) 細胞・組織を利用した医療製品の確認申請に当たって、事前相談が可能な制度運用が望ましい。（事前相談は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の設立と業務開始によって可能になるはずであるが、その前にも実施してほしい。FDA のバイオリジックス IND 申請の場合、60 日間前の申し込みで Pre-IND Meeting を持つことができる。）
- 3) 現在、確認申請にはタイムクロックがない。承認審査における同様にタイムクロックを設けることにより、確認申請審査の迅速化が望まれる。
- 4) 医薬発第 906 号にある通り、確認申請の目的は、細胞・組織を利用した医療製品の治験に当たって、品質と安全性の確認することにあると理解されるが、治験実施計画の細部にわたる質問が出されることがある。企業は専門医の意見を求めるなどして対応するが、確認申請における審査対象事項を明確することが望ましい。また、治験臨床の細部にわたる審議が必要な場合には、申請企業と臨床試験実施予定施設等の専門医を交えて直接質疑できる場を設けることが望ましい。（FDA の Pre-IND 又は Pre-IDE Meeting には、通常医師も参加する。）

4 医薬発第 1314 号と第 906 号の対応と留意事項

次頁以下に表示

医薬発 1314 号 (別添 2 ; 指針) 一ヒト由来細胞・組織—		医薬発 906 号 一人又は動物由来細胞・組織—		留意事項
項立て	項 目	対応項	対応項目	
1 章	総則			
1-1	目的；確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示したもの。その時点の学問水準を反映した合理的根拠に基づき資料を提出する。	記 2 & 3	別紙を参考に、その時点の学問水準を反映した合理的根拠に基づき資料を作成、提出する。	
1-2	定義；「細胞・組織の加工」			組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない
2 章	製造方法			
2-1	細胞・組織加工医薬品等の利用目的			
2-1-1	開発の経緯；製品概略、対象疾患、現在の治療法の概略、類似品の説明、開発経緯	項 1	起源又は発見の経緯及び…	※新規の医療技術・製品的の場合、基礎的などところから説き起こすのがよい。
2-1-2	特徴及び有用性；理論的根拠と基礎試験成績から見た特徴と有用性			
2-1-3	外国での使用状況；申請と臨床使用の状況	項 1	…外国における使用状況	
2-2	原材料となる細胞・組織について			
2-2-1	起源、由来、選択理由；自己又は他家の別、入手方法、生物学的特長、選択理由	項 2 (1)	原材料となる細胞・組織の起源・由来・選択理由	221 906 号には自他の区別なし。

2-2-2	<p>原材料と成る細胞・組織の特性と適格性；</p> <p>(1) 細胞・組織の特性；形態学的特徴、表現型、HLA、遺伝型の指標と機能解析を行う</p> <p>(2) ドナーの選択基準、適格性； 病歴、感染症（HBV、HCV、HIV、ATL、PVB19・・・CMV、EBV）検査、免疫適合性等</p> <p>ドナーに関する記録； 整備、保管</p>	項2(2)	<p>原材料となる細胞・組織の特性と適格性（細胞・組織供与者の選択基準、適格性（病歴、健康状態、感染性微生物汚染エック、免疫適合性）、細胞（組織）の純度と安定性及び確認方法、原材料細胞・組織供与者のトリアージの保証手段、提供者の個性差が品質、安全性及び有効性に可能性などには留意すること）</p>	<p>※222の末尾に「自己の場合必ずしもドナースクリーニングは必要としない」とある。自己でも必要な項目を明確にする要あり。</p> <p>※(2) 自己の場合でも、従事者の安全のためにいくつかの感染症検査結果の確認は必要と思われる。但しこれらが陽性でも除外対象ではない。</p> <p>※223 自己でも患者の記録として、トリアージのために必要</p> <p>※224</p>
2-2-3	<p>細胞・組織の採取・保存・運搬；</p> <p>(1) 採取者、採取医療機関等の適格性</p> <p>(2) 採取行為及び利用の妥当性</p> <p>(3) ドナーに対する説明と同意</p> <p>(4) ドナーの個人情報の保護</p> <p>(5) ドナーの安全性確保のための試験検査</p> <p>(6) 採取方法</p> <p>(7) 採取した細胞・組織の試験検査</p> <p>(8) 細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去</p> <p>(9) 採取した細胞・組織の一部保管</p> <p>(10) 保存方法；取換え防止、培養液中保存等</p> <p>(11) 運搬方法</p>	項2(3)	<p>細胞・組織の採取・保存・運搬について（採取の倫理的妥当性、インフォームドコンセント、プラザン保護、採取した細胞・組織の試験検査等には留意すること。）</p>	<p>(1) 採取の適切さ；取換え防止等</p> <p>(2) 科学的、倫理的な適切さ</p> <p>(3) 臨床研究指針を参考に、新GCPに基づき、自・他家夫々の採用ICのヒナ型を参照 (cf. 参考資料)</p> <p>(7) 細胞・組織により工夫の要あり</p> <p>(8) 工程汚染防止のベースとして自己でも必要</p> <p>(10) 保存期間は薬事法（生物由来製品）の規定</p>
2-2-4	<p>細胞・組織の採取・保存・運搬；</p> <p>(1) 採取者、採取医療機関等の適格性</p> <p>(2) 採取行為及び利用の妥当性</p> <p>(3) ドナーに対する説明と同意</p> <p>(4) ドナーの個人情報の保護</p> <p>(5) ドナーの安全性確保のための試験検査</p> <p>(6) 採取方法</p> <p>(7) 採取した細胞・組織の試験検査</p> <p>(8) 細菌、真菌、ウイルス等の不活化・除去</p> <p>(9) 採取した細胞・組織の一部保管</p> <p>(10) 保存方法；取換え防止、培養液中保存等</p> <p>(11) 運搬方法</p>	項2(7)	<p>製造工程（特に、製造工程の適切な段階における感染性微生物等の検査方法、汚染防止のための管理体制及び採用した不活化・除去方法並びに</p>	<p>※222の末尾に「自己の場合必ずしもドナースクリーニングは必要としない」とある。自己でも必要な項目を明確にする要あり。</p> <p>※(2) 自己の場合でも、従事者の安全のためにいくつかの感染症検査結果の確認は必要と思われる。但しこれらが陽性でも除外対象ではない。</p> <p>※223 自己でも患者の記録として、トリアージのために必要</p> <p>※224</p> <p>(1) 採取の適切さ；取換え防止等</p> <p>(2) 科学的、倫理的な適切さ</p> <p>(3) 臨床研究指針を参考に、新GCPに基づき、自・他家夫々の採用ICのヒナ型を参照 (cf. 参考資料)</p> <p>(7) 細胞・組織により工夫の要あり</p> <p>(8) 工程汚染防止のベースとして自己でも必要</p> <p>(10) 保存期間は薬事法（生物由来製品）の規定</p>

	(12)記録作成及び保管		工程評価に留意すること	(12)保管期間は薬事法の規定
2-3	製造方法			
2-3-1	ロット構成の有無			※231 自己の場合、ロット構成の有無は工程等により考えが異なる
2-3-2	組織細切、細胞分離、特定細胞の単離等			
2-3-3	細胞・組織の加工方法			
2-3-4	加工した細胞の特性解析；表現型、遺伝型、機能解析			※234 細胞・組織により解析方法の工夫が必要
2-3-5	細胞・組織の製品化方法；方法の詳細、無菌性、純度確保の方法			
2-3-6	細胞のバンク化	項2(8)	セルバンクの作成、継代方法とその後の細胞変化 (DNA 試験等を含む)	※236 バンク化は同種、フィーダー細胞等で必要
2-4	細胞を培養する場合			※241
2-4-1	総論			(1)自己の場合とくに、培養条件等は増殖能等個体差がある。範囲で記載 (範囲外の扱い明記必要)
	(1) 培地の組成、培養条件、期間、収率等			(2)牛血清使用の場合、最新の通知に従い、安全性資料・情報を準備。臨床適応時の残留量を測定し、安全性評価。※自己の場合も安全性、有効性を担保する製品規格は必要
	(2) 培地、添加血清・GF・抗生物質、試薬等の成分の適格性、製品規格			
	(3) GFの純度、力価の規格			
	(4) 成分、試薬が存在許容量で安全なこと			
2-4-2	培地成分			
	(1) 培地成分、水の品質規格			
	(2) 培地成分すべての選択理由、品質管理方法			
	(3) 培地最終製品の無菌性、性能試験他			
2-4-3	血清成分；必須の場合のみ使用			
	(1) 由来明確に	項2(7)	製造工程 (特に、製造工程の適切な	※バンク化の必要な同種、フィーダー細胞使用の場合は、以下の通知を参考にする。

2-4-4	<p>(2) BSE 発生地域の血清を避ける</p> <p>(3) 由来動物種特異的な感染因子の否定試験</p> <p>(4) 影響のない範囲で不活化、除去処理等</p> <p>(5) 感染モニタールのため使用血清一部保管</p> <p>培養細胞の安定性；目的外変化のないこと</p>		<p>段階における感染性微生物等の検査方法、汚染防止のための管理体制及び採用した不活化・除去方法並びに工程評価に留意すること</p>	<p>平成12年7月14日医薬審第873号「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」</p> <p>平成12年2月22日医薬審第329号「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」</p>
2-5	<p>細胞に遺伝子工学的改変を加える場合</p> <p>(1) 目的遺伝子の由来、入手方法等</p> <p>(2) 目的遺伝子の構造</p> <p>(3) 導入遺伝子の性質</p> <p>(4) 目的遺伝子産物の構造、生物活性、性質</p> <p>(5) 遺伝子導入体作製に必要な原材料等</p> <p>(6) 遺伝子導入体の構造、性質</p> <p>(7) ベクター、遺伝子導入体作製用細胞等</p> <p>平成7年11月15日薬発第1062号等参照</p>	項2(4)	<p>遺伝子改変細胞及び遺伝子改変動物を樹立しようとする場合の原材料となる遺伝子、ベクター、ウイルスなどについて</p>	<p>244 継代培養による確認</p> <p>(当面、再生医療の治験に関係なしと考えてよいか?)</p> <p>遺伝子疾患の治療のために、培養細胞に遺伝子導入し、移植する可能性はあるかもしれません。</p>
2-6 2-6-1	<p>細胞・組織以外の原材料</p> <p>細胞・組織以外の原材料について (ハイブリッド化、カプセル化等)</p> <p>(1)物理化学的性質 (2)細胞毒性試験 (3)感</p>	項2(6)	<p>細胞・組織以外の原材料について(当該原材料の品質・安全性、当該原材料と細胞組織との相互作用)</p>	

2-6-2	<p>作性試験 (4)刺激性・皮内反応試験 (5)急性全身毒性試験 (6)亜急性毒性試験 (7)遺伝毒性試験 (8)イオントキシ試験 (9)埋植試験 (10)血液適合性試験</p> <p>平成 15 年 2 月 13 医薬審発第 0213001 号「生物学的安全性評価の基本的考え方」等参照</p> <p>非細胞・組織成分と細胞・組織との相互作用以下の事項確認（方法と結果を示す）</p> <p>(1) 細胞・組織の機能、生育能力、活性。安定性に悪影響ないこと</p> <p>(2) 細胞の変異、形質転換、脱分化等の評価</p> <p>(3) 非細胞・組織成分の性質が損なわれない</p> <p>細胞・組織隔離目的の材料の場合</p> <p>(1) 免疫隔離の程度</p> <p>(2) 栄養成分、排泄物の拡散</p> <p>(3) 細胞由来生理活性物質の膜透過のキレックスと薬理効果</p> <p>(4) 非適用者由来の生理活性物質の細胞への有害作用</p>		
2-7	<p>細胞・組織の同一性及び均一性</p> <p>工程を通じて、使用目的等からみて本質的な特徴（表現型、遺伝型、機能特性、細胞含有率等）の同一性、均一性の評価</p>		<p>※皮膚、骨、軟骨、骨格筋、間葉系幹細胞等夫々の場合で工夫を要す。</p>

2-8	品質管理 総論；原料～最終製品の規格、試験方法の設定 と設定根拠、ロット毎の原料・中間・製品の 品質管理	項3	品質管理	自己の場合、ロット構成の考え方 (前記)
2-8-1	ロットを構成しない製品；使用の目的・方法 に適合する品質規格、出荷基準を設定管理	項3(2)	ロットを構成しない原体／製剤（製 品）の品質管理法（規格、試験方法 及び設定根拠）	
2-8-2	ロットを構成する製品；原料・中間・製品の ロット毎の品質管理法（細胞種を考慮）	項3(1)	投与ロット毎の原材料（セルバンク の管理、バイアル数等含む）	
2-8-3	(1) 回収率・生存率（各工程で定期的） (2) 同一性の確認試験（取り違えの否定） (3) 細胞組織由来生理活性物質に関する考慮 （製品の効能・効果の本質である場合） 当該物質の検査方法・規格、分泌量測定 (4) 無菌試験・マイグレーション否定試験；結果が患 者への投与後しか得られない場合も実施 (5) インドクシン試験 (6) 製造工程由来不純物試験；純度試験を設定 し、存在否定又は存在許容量を規定 (7) 細胞の純度試験； 形質転換、混入細胞の有無 (8) 細胞由来の目的外生理活性物質の試験； 必要に応じ許容量限度試験	項3(3)	ロット毎の製剤原体／製剤（製品） の品質管理法（規格、試験方法及 び設定根拠）	※(3)同種の場合
		項2(7)	製造工程（特に、製造工程の適切な 段階における感染性微生物等の検査 方法、汚染防止のための管理体制及 び採用した不活化・除去方法並びに 工程評価に留意すること）	

第3章	(9) 力学的適合性試験；適用部位を考慮した力学的適合性・耐久性の確認 (10) ウィルス等の試験；HBV、HCV、HIV等	項4 項4(1) 項4(2) 項4(3) 4(4)	安定性 流通使用期間、使用形態を十考慮(細胞・組織の生存率・力価等により)し、適切に行われた安定性試験結果 貯法及び有効期限 安定性の限界の確認 輸送、凍結、解凍等が及ぼす影響	一部244と重複。
第4章	細胞・組織加工医薬品等の非臨床安全性試験； 製品の安全性を動物及び in vitro 試験 1. 細胞の変化を表現型、染色体で検査、解析 2. 生理活性物質の定量、生体への影響考察 3. 製品が患者の正常細胞・組織に与える影響を 検討・考察 4. 免疫反応の可能性を検討・考察 5. 遺伝子導入の場合、前出薬発 1062 号参照 6. 大量生産の場合、一般毒性試験実施	項5 項5(1)	前臨床試験（動物由来の同等品を用いた同種適用の系及びヒト由来の製品を用いた免疫寛容動物を利用する系等を用いる場合） 安定性試験	※自己の場合、1は最低限必要。 同種の場合、必要に応じて試験を実施するが、必ずしも技術が確立されていない。今後の課題。 ※ヒト細胞を用いたパリテーションは非臨床安全性試験とともに工程のパリテーションについても求められる。
第5章	細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験 機能発現、作用持続性、効果に関する裏付けデータをとる	項5(2)	効力又は性能を裏付ける試験	

第6章	細胞・組織加工医薬品等の体内動態 1. 製品の細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物につき、可能であれば実験動物による吸収・分布等体内動態試験で効果等推測 2. 特定部位に作用する場合、局在性を明確化	項5(3)	体内動態	
第7章	非臨床試験等の内容の総括； 臨床試験を行うことの妥当性を明らかにする	項6 項6(1) 項6(2)	前臨床試験等の内容の総括（リスク便益バランスに関する考察） 安全性、有効性から臨床試験を行うことの正当性 最終製品の病原体及び感染性物質による感染性の否定に関すること	第1314号の「指針」にはないが、「基本的考え方」で、他の治療薬、治療法と比較して有用性が同等以上のとき使用することを基本原則とする。従ってリスク便益の考察は必要。論立てが重要。
第8章	臨床試験			
8-1	外国における開発状況	項8(1)	外国における臨床試験成績	
8-2	国内の治験計画の概要； 1. 適応症として選択した疾患 2. 臨床試験計画 3. 臨床試験実施の正当性；既存療法との比較で 4. 臨床試験実施施設 5. 被験者の選択基準、除外基準 6. 被験者の同意の取得法 7. 実施期間及び目標症例数 8. 実施方法	項8(2)	国内の治験計画	治験計画の概要は、治験プロトコルを添付し、治験届と同じ内容で提出する。 ※細胞・組織製品の臨床試験を受ける、自家・他家の被験者 IC のヒナ型を参照（cf. 参考資料）

第9章	<p>9. 適用後観察期間、項目</p> <p>10. 効果判定基準</p> <p>11. 感染症調査；感染発生有無の追跡</p> <p>12. 使用記録の保管</p>	項8(3)	患者の記録及び製品使用記録の保管管理計画	
<p>確認及び報告</p> <p>1. 製造業者、輸入業者は、本指針に適合していることの確認を厚生大臣に求めること</p> <p>2. 製造業者、輸入業者は、取り扱う細胞・組織加工医薬品等の評価に影響を及ぼす知見を発見した場合は、厚生大臣に報告すること</p>	<p>記1</p> <p>記4</p>	<p>細胞・組織利用医療用具等の治験依頼する者は、治験計画届の前に、厚生大臣に当該製品の安全性、品質の確認を求めること</p> <p>治験を依頼する者は、細胞・組織利用の生産技術、治療技術の情報収集、当該製品及び同種の細胞・組織利用の製品評価に影響を及ぼす知見を得たら報告</p>		
		項2(5)	<p>異種動物由来細胞・組織を製造しようとする場合の原材料となる動物について</p>	
		項7	細胞・組織利用医療用具等の製造施設及び設備	※第1314号にはないが記載する

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
平成 15 年度分担研究報告書
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に関する研究
医療用具の臨床試験に関する基準（GCP）に関する研究

- 分担研究者：上田慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉院長）
協力研究者；赤松功也（山梨医科大学 名誉教授）
伊藤公一（日本大学 歯学部教授）
打田日出男（大雄会病院 IVR センター）
金井 淳（東京都江東高齢者医療センター 副院長）
川田志明（慶応義塾大学 名誉教授）
鈴木博昭（東京慈恵会医科大学 客員教授）
妙中義之（国立循環器病センター 人工臓器部長）
外須美夫（北里大学医学部教授）
阿部 寛（フィリップスメディカルシステムズ事業部長）
上野絃機（東レ医薬・医療開発センター 理事）
小野 清（ボストンサイエンティフィックジャパン
薬事部臨床開発マネージャ）
野田義寛（テルモ研究開発センターQS センター主任）
草野 元（日本ガイダント VI 事業部クリニカルサーチ部
海外データマネジメントシニアマネージャ）
山本芳子（スリーエムヘルスケア薬事部担当部長）

研究要旨

平成 17 年 4 月に医療機器の治験の基準（GCP）について新たに省令が公布される予定であるので、その準備のための研究を実施した。本研究班においては、平成 15 年に改