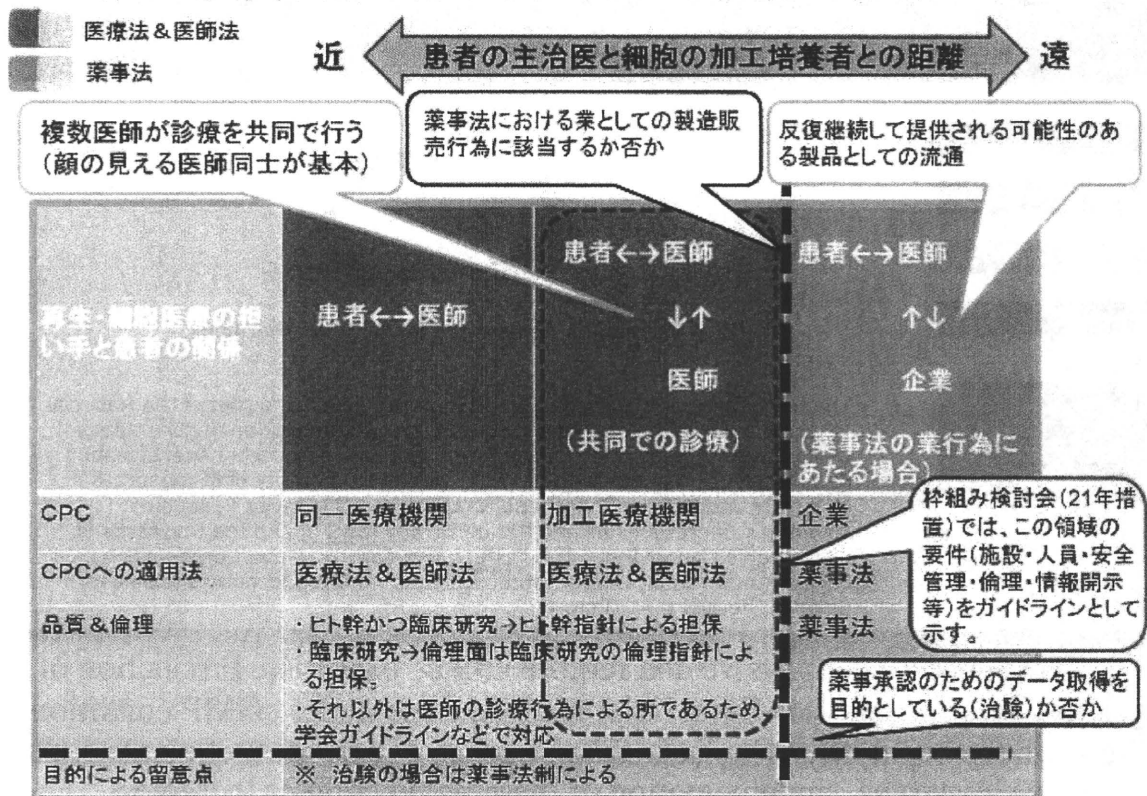
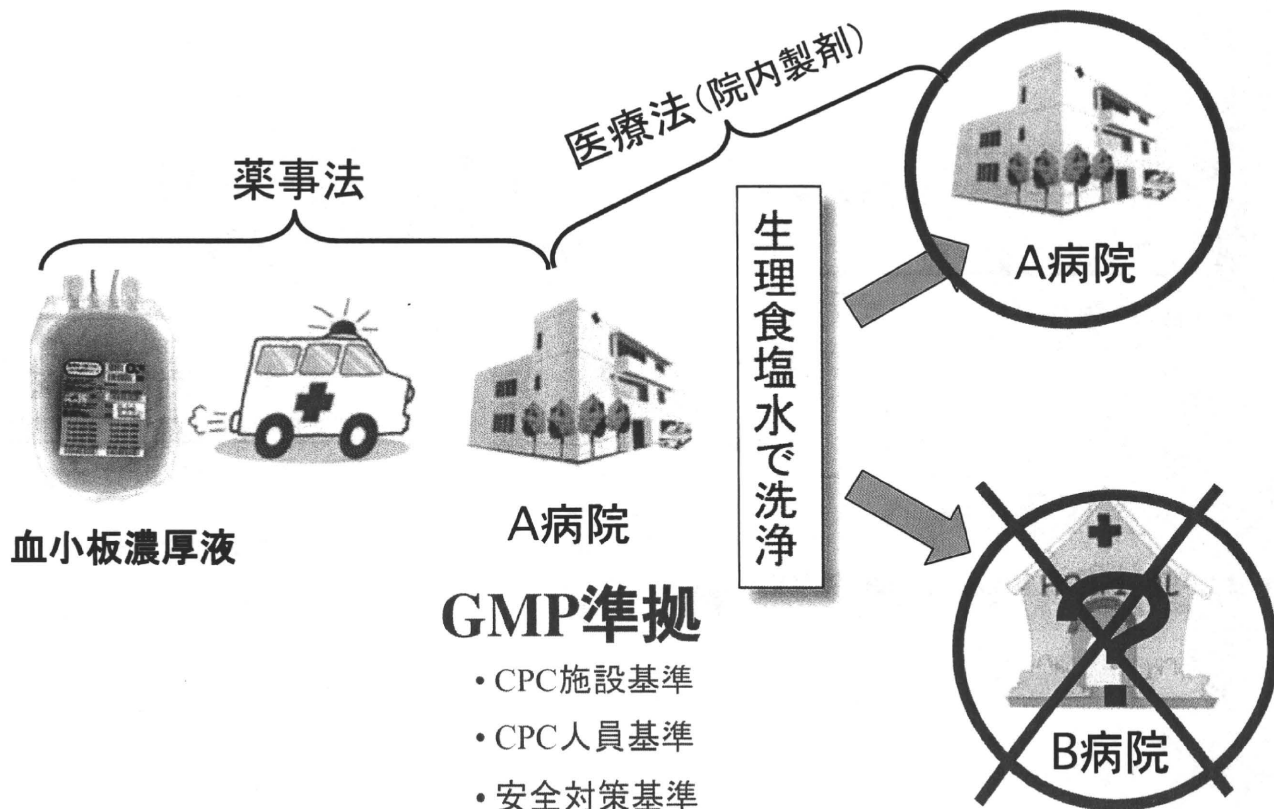


再生・細胞医療における共同での診療の位置づけ

資料2



院内製剤としての洗浄血小板製剤



<http://spitfire.emmes.com/study/scac/index.htm>

Production Assistance for Cellular Therapies

▷ PACT Home

▷ PACT Updates

▷ Product Request

▷ Links

PACT Group Area

Member Login



Production Assistance for Cellular Therapies

The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), a part of the National Institutes of Health (NIH), is supporting the initiative for an Administrative Center and three facilities for the production and testing of novel somatic (biological) cell therapies. The facilities are the University of Minnesota's Molecular and Cellular Therapeutics facility ([MMCT](#)), Baylor College of Medicine's Center for Cell and Gene Therapy ([CAGT](#)), and the University of Pittsburgh's Cancer Institute ([UPCI](#)). The Administrative Center is The EMMES Corporation. These institutions form the Production Assistance for Cellular Therapy (PACT) group.

...This process is expensive and require unique expertise. Production of these novel cellular products for clinical trial must be done under cGMP conditions in a facility with the capability. The lack of appropriate expertise or clinical production facility has slowed the implementation of these novel cellular therapies.

— McCullough J *et al.* *Transfusion* 44:1793, 2004

細胞調製センター(Cell Processing Center)実態調査結果

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」資料
(厚労省、文科省、経産省、内閣府) 平成21年8月

調査対象機関数	140
回答機関数	68
CPC保有機関数	55

【GMP文書体系について(抜粋)】

3 管理 基準 書	製品基準書	なし、又は未整備	20/55(40%)
	製造管理基準書	なし、又は未整備	18/55(33%)
	製造衛生管理基準書	なし、又は未整備	18/55(33%)
	品質管理基準書	なし、又は未整備	18/55(33%)
	教育訓練基準書	なし、又は未整備	20/55(40%)



【人員について(抜粋)】

センター長	未定ないし不在	13/55(24%)
管理責任者	未定ないし不在	8/55(15%)
製造管理責任者	未定ないし不在	10/55(18%)*
品質管理責任者	未定ないし不在	10/55(18%)*

* 製造管理責任者と品質管理責任者の併任が数施設ある

- GMPの知識を有する人材の決定的不足
- ↑
- 教育システムの欠如

細胞培養担当者	医師 24、薬剤師 5、検査技師 21、その他 28(理系大学(院)卒、バイオ専門学校卒)
細胞検査担当者	医師 14、薬剤師 4、検査技師 24、その他 23 (単位:施設数、複数回答)

Translational Researchers' Struggle

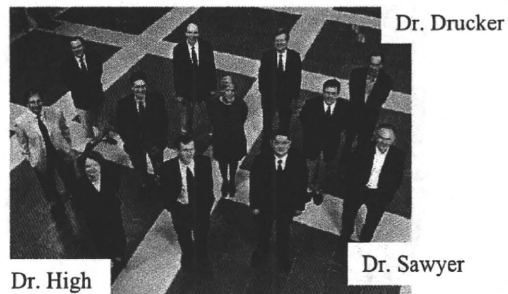
Barriers are many and imposing

ICH-GCP

2. Usually not an individual, rather a TEAM

..... “Translational Team”

- TEAM {
- Laboratory-based investigators
 - Clinical investigators
 - Pharmacists
 - Staticians
 - Research nurses
 - Data managers

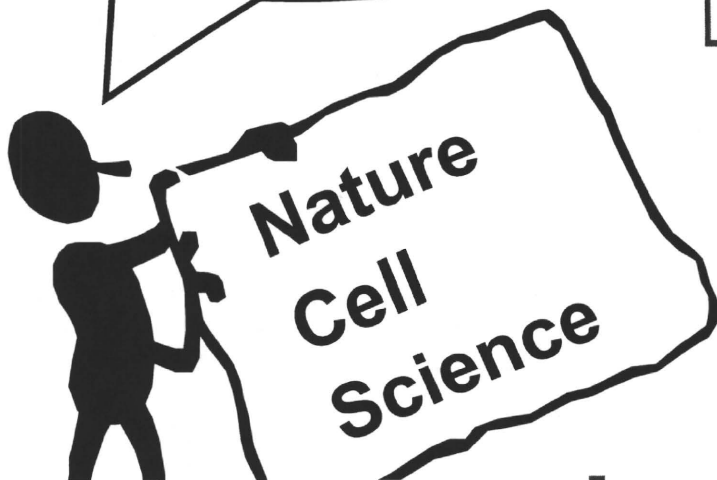


Howard Hughes Medical Institute (HHMI) has announced a new initiative to fund the work of 12 of America's best physician-scientists

For cell therapy, cell processing is mandatory

Please translate this paper to clinic !

CPC is NOT a magical box !



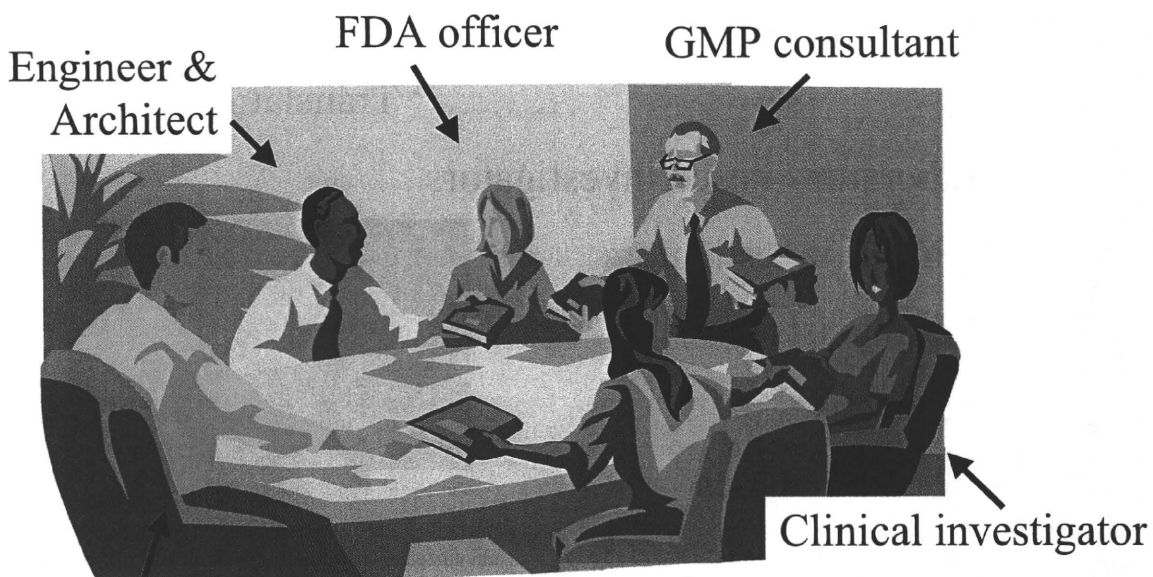
MD(Physician Scientist)
PhD(Basic Researcher)



PhD
Pharmacist
Technician, Engineer

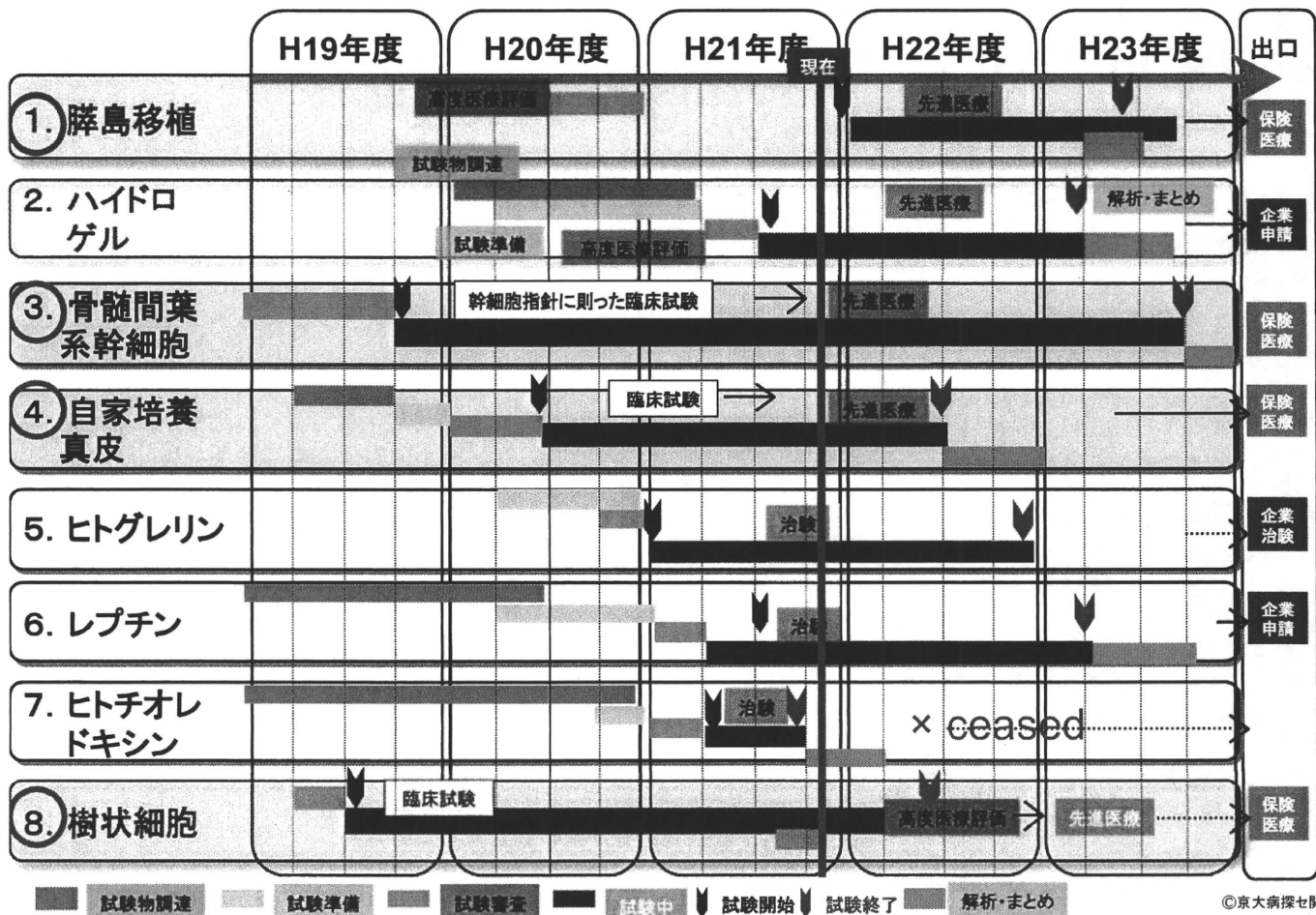
Cell Processing is also a Team

GMP



Processing technician &
Pharmacist

Laboratory-based investigator



② GMP準拠細胞プロセッシングを行える人材育成教育コースを設ける

細胞治療の最先端とそれを支える細胞治療センターの役割

細胞治療とは、ヒトの細胞を輸注、移植することによって行う治療法の総称で、輸血治療の他、造血幹細胞移植、細胞移入免疫療法、遺伝子治療、再生医療などが含まれます。このシリーズでは、医学部附属病院分子細胞治療センターを本拠地として進行している最先端の細胞治療について話題を提供していただくとともに、細胞治療を支える細胞治療センターの聴講を歓迎致します。

具体的なアクション

- 正規の講義時間枠外に再生医療開発におけるプロセッシングの必要性と実践するためのセミナーを



- 先生に届けるために今何が必要か
- 教授 前川 平
- 運営法、実際
- 主任技師 笠井泰成
- (CP)
- 一助教 伊藤達也
- 興津 輝
- 植 青山朋樹
- 講師 門脇則光

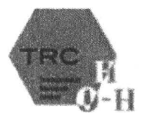


先端医療開発特区厚生労働省科学研究費
「再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター運用のための人材育成プロジェクト」

抗体療法(準備中)



京大人間科学健康



京大探索医療C



開催時間: いずれも16:30~18:00
場所: 人間健康科学科1F高井ホール
多数の大学院生、学部学生の聴講を歓迎致します

問合せ先: 臨床検査展開学、細胞育成士養成プロジェクト
高桑徹也 TEL/FAX: 075-751-3931

治験、臨床研究に関わる 規制について

京都大学医学部附属病院探索医療センター
探索医療開発部

伊藤 達也

1

本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して
2. 医薬品医療機器総合機構
3. 探索医療センターの活動

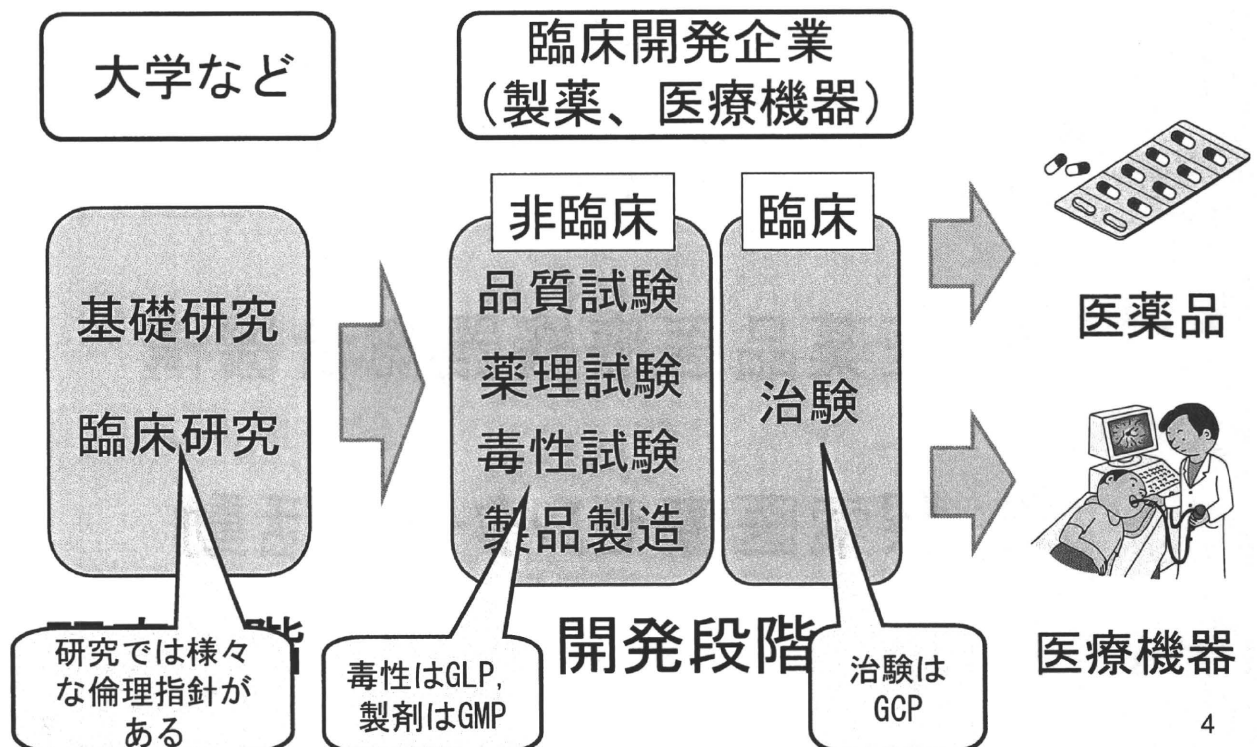
2

本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して
2. 医薬品医療機器総合機構
3. 探索医療センターの活動

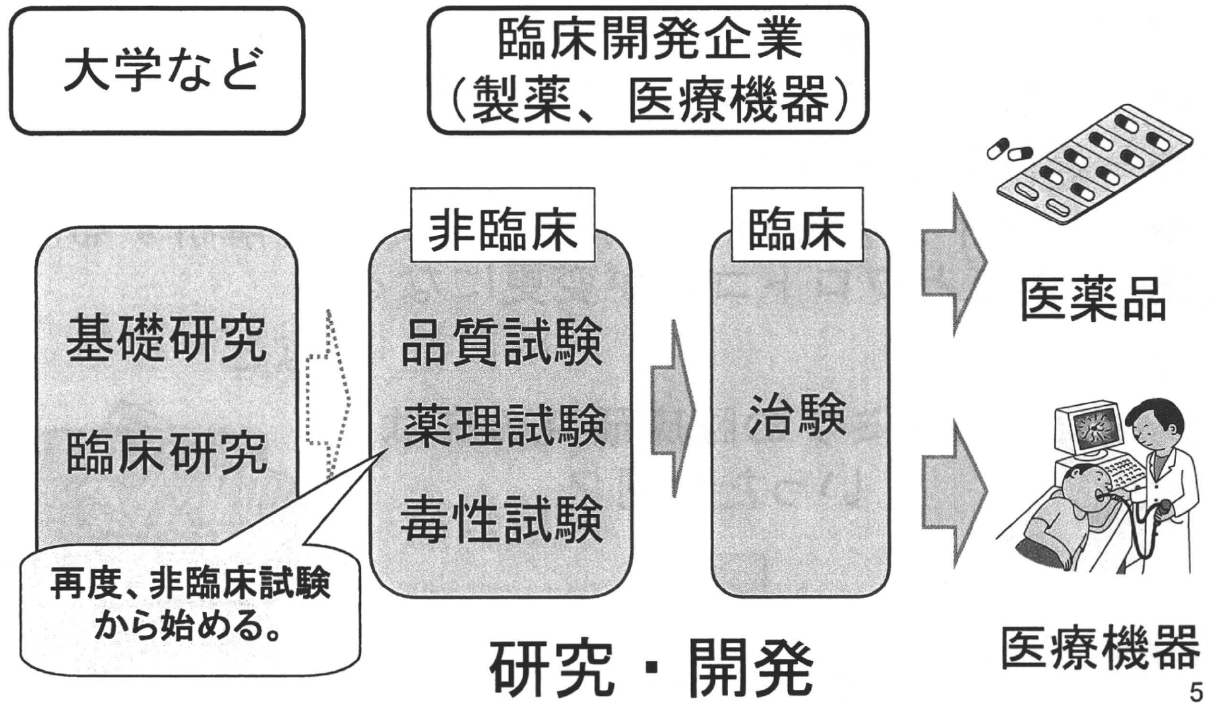
3

オーソドックスな臨床開発の流れ



4

オーソドックスな臨床開発の流れ (実際は・・・)



日本の臨床研究と治験との関係

治験＝臨床開発であれば、臨床研究≠臨床開発

アカデミアは医薬品や医療機器の承認申請はできない

薬事法改正により、医師主導治験は可能であるが、薬事法そのものが企業治験を想定している。

アカデミアは大規模な治験や多施設治験はほぼ不可能
治験は大きな事業

臨床研究＝研究

治験＝臨床開発＝事業

なぜ臨床研究がデータとなりえないのか？

品質保証の問題！

- ◆ エンドポイントなどが客観性に乏しい。
- ◆ 症例数の根拠が乏しい。
- ◆ デザインを決めずにデータの結果を解析する。
- ◆ 1例ごとプロトコルが変更になる。

など

アカデミアの臨床研究の先は
いったい何？



アカデミアの臨床開発における使命は？

7

アカデミアでの開発が必要な理由

- アカデミアでの高い評価の研究を早期に臨床に役立てる。
- 希少疾病などは、臨床開発の対象になりにくい。
- 細胞治療などの再生医療はアカデミアならではの分野である。
- がんワクチンなどの新しいがん治療もアカデミアの分野である。

先ずは、しっかりとした臨床試験を実施することが重要！

8

POC Studyや医師主導治験は簡単ではない！

試験デザイン

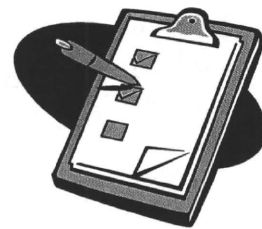
適格基準、客観的な指標、症例数

法令遵守

治験であれば、薬事法やGCP

被験者の保護

安全管理、補償など

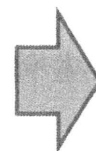
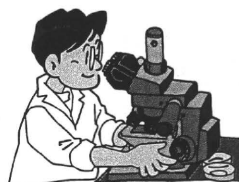
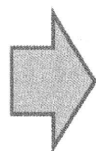
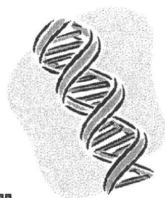


品質管理・品質保証

データマネジメント、モニタリング
など

臨床研究の意義は革新的な医療の開発

- ◆ 企業ではできない医療にチャレンジする。
- ◆ 品質保証の担保された臨床試験を実施する
- ◆ 少数例でのPOC studyをする。
- ◆ 医療技術などの先進医療や高度医療をすすめる。
- ◆ 臨床研究を突破口にし、一般医療化へ加速する。



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、制度が整備されてきたが、今後も改善されて行くべき。
- 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、生物由来原材料からの感染リスク
 - 生物由来製品の制度整備(H15)



出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料（PMDA主催、2009年8月24日）

規制は厳しくなる一方..

11

京大医探索七開

治験に関する規制・指針

- 薬事法 （昭和35年法律第145号）
- 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（GLP）
（平成9年厚生省令第21号）
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）
（平成9年厚生省令第28号）
- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP）
（平成16年厚労省令第179号）

12

京大医探索七開

医薬品・医療機器の開発は薬事法に基づく

薬事法第2条 第16項 (治験の取扱い)

「この法律で『治験』とは、第14条第3項の規定により提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう」

薬事法第14条第3項 (医薬品等の製造販売の承認)

「第一項の承認を受けようとする者は、...申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。」

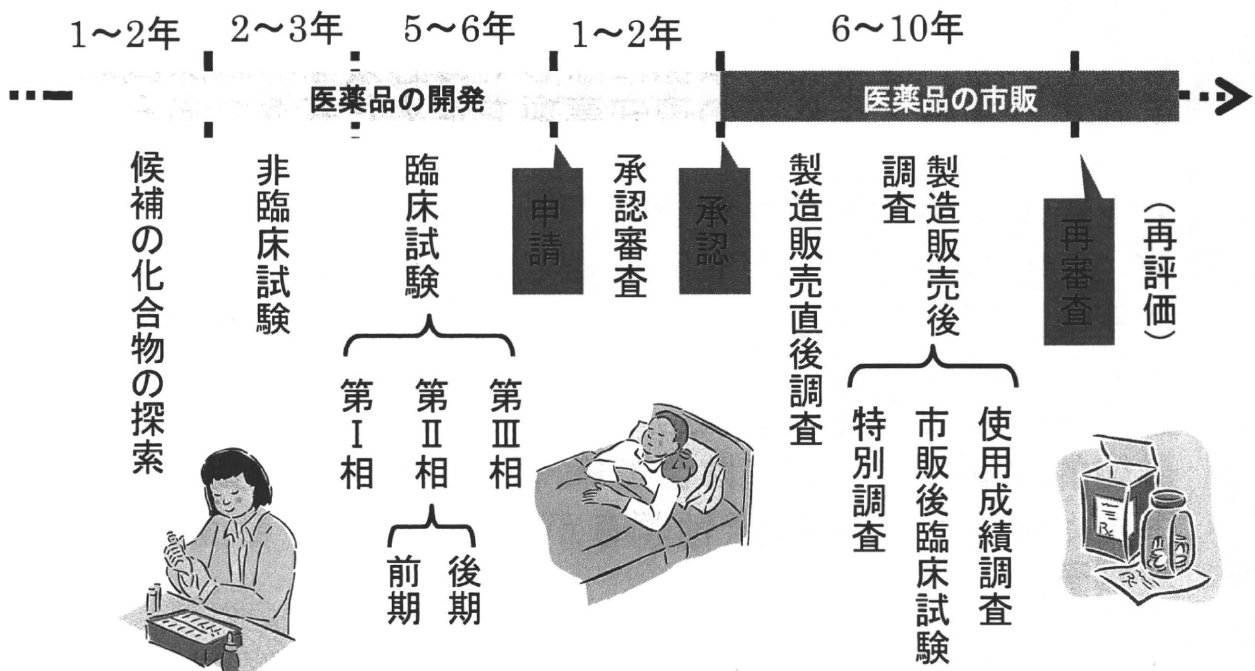
薬事法第80条の2 第2項 (治験の取扱い)

「治験を依頼しようとするもの、自ら治験を実施しようとするものは、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。...」

つまり、治験とは薬事承認を目的したもの

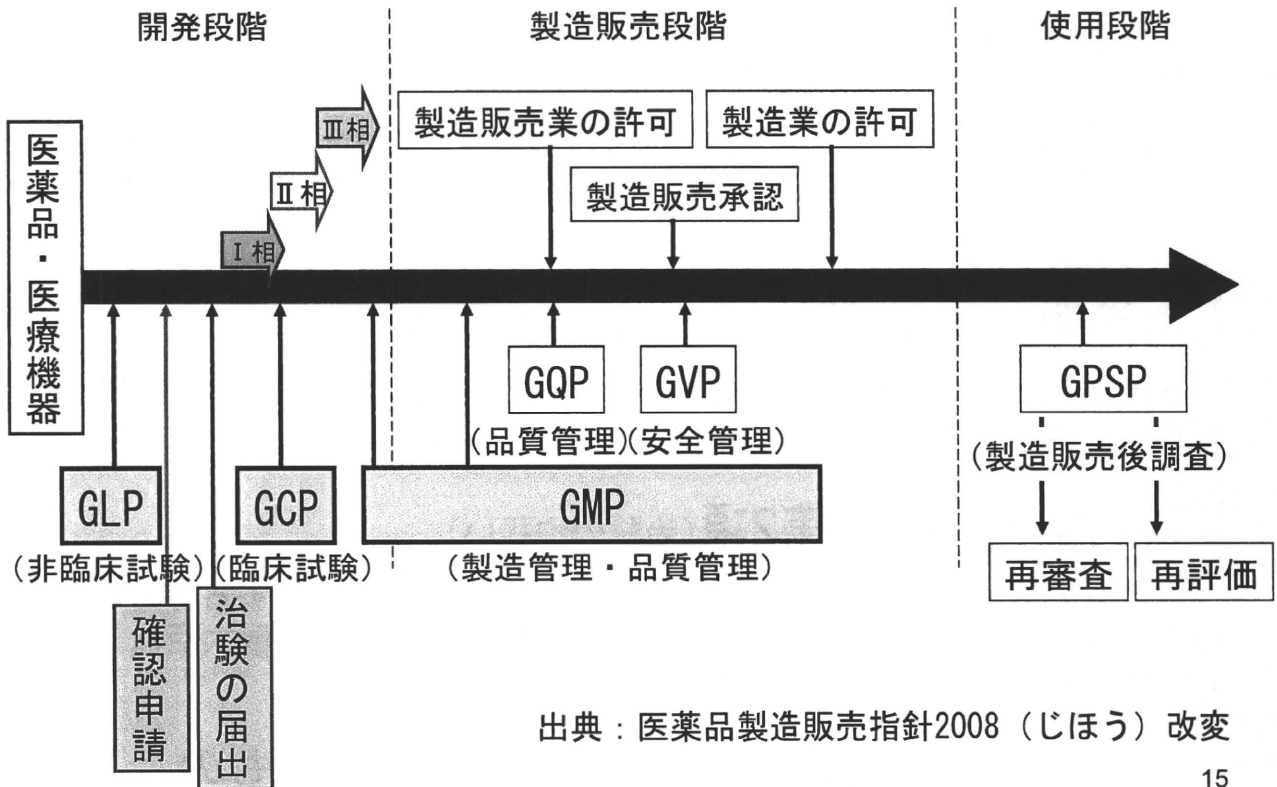
13

医薬品の開発から市販まで



14

GXPシリーズについて



京大医探索セ開

15

GLPとは

- ・ 「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」のことで、Good Laboratory Practice (GLP) と呼ばれている。医薬品の承認に際しての必須な非臨床試験を実施する施設・条件等の遵守事項を定めた基準である。その基準の下、毒性試験、安全性薬理試験（コアバッテリー）を実施し、非臨床データとする。
- ・ 特に30日調査では、ヒトに初めて治験薬が投与されるため、非GLPかGLPによりデータの信頼性が問われ、治験薬の安全性が追求されることがある。必要に応じて、追加データが求められる場合がある。
- ・ 最終的に承認申請時には全て網羅されている必要がある。
- ・ 申請に際してはGLP適合性調査が行われる。（書面及び実地調査）

通知：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
(H9.3.26 厚生省令第21号)

16

京大医探索セ開

GMPとは

- ・ 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令」のことで、Good Manufacturing Practice (GMP) と呼ばれている。品質の良い医薬品及び医薬部外品を供給するため、製造時の管理、遵守事項（適切な施設、バリデートされた製造工程、バリデートされた試験方法、原料の試験、工程内試験など）を定めた製造管理及び品質管理規則である。（医薬品の製造段階で問題となってくる）
- ・ GMPの基本要件は、①製造段階における人為的な誤りを最小限にする、②汚染および品質低下を防止する、③より高度な品質を保証するシステムの設計、である。
- ・ 研究室レベルでの医薬品の製造・品質管理ではないため、基準を満たすためには大掛かりな設備と費用が伴う。
- ・ 治験薬に関しては、治験薬GMPが該当する。
- ・ 平成17年改正薬事法により、GMPに関する内容も改正された（治験に関してはあまり影響がない）。 17

京大医探索セ開

治験薬GMPとは

治験薬を製造する際に遵守すべき、適切な製造管理及び品質管理の方法の基準及び必要な構造設備の基準として定められたもの（平成20年8月改訂）

〔目的〕

- ・ 治験薬の品質の均一性を保証することで臨床試験の信頼性の確保
- ・ 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで製品の有効性と安全性の確保
- ・ 治験薬の品質を保証することで不良な治験薬からの被験者保護

〔適応される医薬品の範囲〕

- ・ 新有効成分含有医薬品
- ・ 新投与経路医薬品
- ・ その他の医療用医薬品に係る治験薬

通知：治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準について 18
（治験薬GMP）（H20. 8. 31 薬発第480号）

京大医探索セ開

治験薬GMP

医薬品GMP

治験薬の製造

承認後の医薬品の製造

通知による行政指導

治験薬の製造管理及び品質管理基準

- 施設毎に製造管理、品質管理の責任者を置くこと（ただし、薬剤師でなくともよい）
- 品目毎の製品SOP、製造管理などの基準書を作成すること
- 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存すること（ただし、記録の保存は承認されるまで）
- ロット毎に試験検査を行う、保存サンプルを保管すること
- 管理者が出荷の可否を判定すること
- バリデーションを実施すること

治験薬の製造施設の構造設備基準

- 外部からの汚染を防止する構造であること
- 採光、照明、換気などが適切であること
- 製造作業室に必要な設備器具を備えること
- 原料、資材、製品の保管設備を設けること

承認時の確認・製造業の許可要件

医薬品の製造管理及び品質管理基準

- 施設毎に薬剤師である製造管理、品質管理の責任者を置くこと
- 品目毎の製品SOP、製造管理などの基準書を作成すること
- 製造指図書を作成し、これに従い製造、記録を保存すること
- ロット毎に試験検査を行う、保存サンプルを保管すること
- 管理者が出荷の可否を判定すること
- バリデーションを実施すること

医薬品の製造施設の構造設備基準

- 外部からの汚染を防止する構造であること
- 採光、照明、換気などが適切であること
- 製造作業室に必要な設備器具を備えること
- 原料、資材、製品の保管設備を設けること

小規模生産（大学の研究室レベルでも可）

大規模生産（工場レベル）

第Ⅰ相試験～第Ⅱ相試験

第Ⅲ相試験～承認販売

規制当局による施設の査察を受けない

規制当局による施設の査察を受ける

GCPとは

目的（GCP省令第1章第1条より）

被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保すること

- ・ 製造承認のための臨床試験（ヒト）の実施に関する基準
- ・ 治験の準備、管理、実施に関しての詳細な取り決め（記録を残すことが重要で、ドキュメント作成が煩雑である）
- ・ 開始前には治験届出（細胞製剤は確認申請も）が必要
- ・ 平成14年薬事法改正より、医師主導治験が可能
- ・ 日米欧共通の基準（ICHやGHTF）にも準拠しており、国内治験をすれば、海外でも承認申請可能

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（H9. 3. 27 厚生省令第28号）

医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（H17. 3. 23 厚生労働省令第36号）

治験計画届出制度とは

- 保健衛生上の見地から治験の実態を把握するため、我が国で使用されたことのない薬物（新有効成分など）の治験に関して、治験依頼者（製薬企業等）が厚生労働大臣への治験計画の届出を義務づけている制度である。
- 届出対象は、新有効成分薬物、新投与経路薬物、新効能薬物、新剤型薬物及び新用量薬物、新医療用配合剤、類似処方配合剤、生物学的製剤となることが見込まれる薬物並びに遺伝子組換え技術を応用して製造される薬物である。
- 届出対象薬物のうち、新有効成分薬物、新投与経路薬物及び新医療用配合剤については、初めて届出をした治験依頼者は、厚生労働省への届出をした日から起算して30日経過した後でなければ、治験を医療機関に依頼してはならない。（→いわゆる30日調査（初回届出））
- 30日調査以外の薬物については、14日調査（n回届出）となる。
- 当該届出に関する治験の計画に関し、厚生労働大臣は保健衛生上の危害の発生を防止するため、必要な調査の全部又は一部を医薬品医療機器総合機構に行わせることができる。

通知：薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（H12.8.1 医薬審第908号）
21

京大医探索セ開

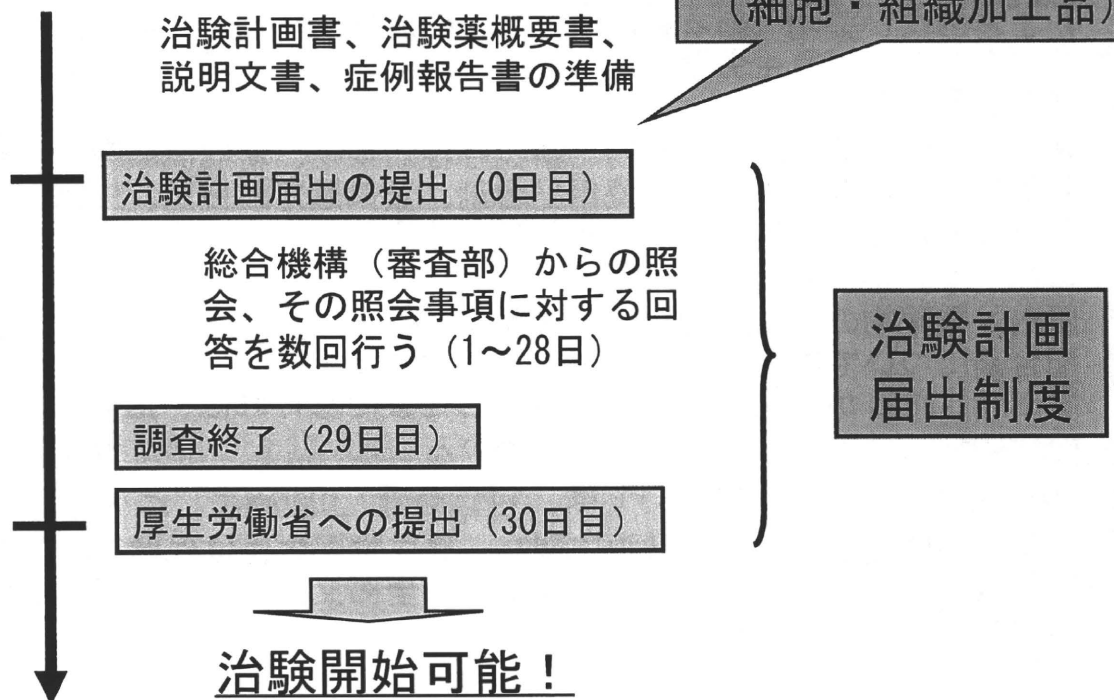
治験計画届出に必要な書類

- **治験をするに至った科学的根拠**
当該薬物が、既存治療に比べどのような利点があるのか？
- **治験実施計画書**
ヒトに初めて投与されることから、被験者への安全性への裨領が十分なされているか？
無理な試験計画になっていないか？
- **同意説明文書**
被験者への説明に過不足はないか？
- **治験薬/治験機器概要書**
非臨床試験にて十分な毒性試験を行っているか？（GLP基準か否か）
海外での使用経験は？
- **症例報告書（CRF）**

22

京大医探索セ開

治験開始までの流れ



確認申請

細胞・組織加工医薬品は、通常の医薬品とは異なり、…

- 新規性が高いため過去の使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- ヒト、動物由来の細胞・組織を用いることから、感染症の伝播の危険性が懸念される。
- 細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。
- 不適切な製造等による不良製品の製造、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。
- 細胞・組織の採取から、製造、使用まで一貫した方策が必要である。

治験届を行う前に、製品の品質・安全性等から
ヒトへの投与の妥当性を評価！

- 細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について
(平成11年医薬発第906号) (平成21年薬食発第058001号にて改正)
- 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年薬食発第0208003号)
- 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年薬食第0912006号)
- 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
(平成12年医薬発第1314号)

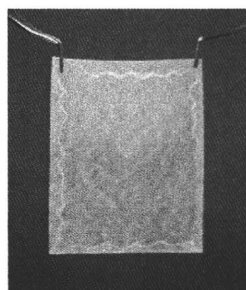
25

細胞・組織加工製品承認審査の例 (1)

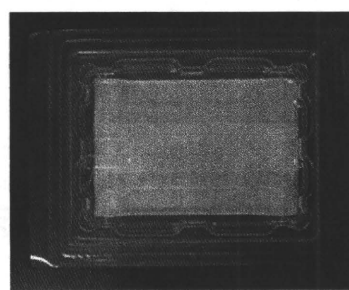
～自家培養表皮ジェイスの場合～

品目の概要

- 患者自身の皮膚組織から分離した表皮細胞をマウス胎児由来の3T3-J2細胞をフィーダーとして培養することにより、表皮細胞が重層化しシート状になったGreen型自家培養表皮。 承認日:平成19年10月29日



キャリアで懸架した
自家培養表皮



一次包装

98

出典: 再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料 (PMDA主催、2009年8月24日)

審査報告書: http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0705/340938000_21900BZZ00039000A100_1.pdf

細胞・組織加工製品承認審査の例(2)

～自家培養表皮ジェイスの場合～

ジェイスの審査に時間を要した理由

- 申請時提出資料掲載の情報及びデータは極めて限られていた。
- 審査では主に以下の事項について照会回答
適応対象、臨床的位置付、確認申請審議における指摘事項への対応、異種移植指針への対応、製造方法、品質管理法、治験機器と販売予定品の製造方法及び品質管理の相違、製造方法変更が有効性及び安全性に及ぼす影響...、臨床試験における有効性・安全性の評価基準...、リスク及びベネフィット など
- 申請時の資料のみならず、回答についても、データに基づく客観的評価と推察・期待との評価が明確でない、文法的に理解困難、記載内容の矛盾や齟齬が散見され、内容を理解・把握するまでに多大な時間を要した。

治験時と異なる製造方法

製品の安全性及び有効性を担保するために重要な事項について照会回答を繰り返した結果、申請時72ページであった添付資料概要は改訂により470ページ以上となった

審査報告書6～7ページ

出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料（PMDA主催、2009年8月24日）

審査報告書：http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0705/340938000_21900BZZ00039000A100_1.pdf²⁷

京大医探索セ開

治験のまとめ

- 治験は薬事法に基づいた承認申請のための制度である。
- GXPシリーズは国際調和会議（ICH）にも準拠しており、特に日米欧の3極でのデータ利用を可能である。
- 治験実施する前に治験届け（場合によっては確認申請も）など国への届出が必要である。
- 最終的に承認申請をして販売できるのは、企業のみ。

臨床研究に関する規制・指針 ～倫理指針の関係～

- ・ ヘルシンキ宣言 (世界医師会 1964年)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針
(厚労省告示、平成20年7月全部改正)
- ・ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
(文科省・厚労省・経産省告示、平成17年6月一部改正)
- ・ 遺伝子治療臨床研究に関する指針
(文科省・厚労省告示、平成20年1月一部改正)
- ・ 疫学研究に関する倫理指針
(文科省・厚労省告示、平成19年8月全部改正)

臨床研究の実施の可否は、倫理委員会による承認であり、厚労省などへの届出は不要

29

「臨床研究に関する倫理指針」

I. 指針策定の背景

➤ 臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

II. 指針において定めた内容

- ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定
- ・ 被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
 - ・ 実施研究機関における被験者の人権保護[情報保護、等]
 - ・ 倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
 - ・ 実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定