

物製剤 GMP) (PHS Act)

- 10) 第 807 項 (医療機器製造者・輸入者の登録および医療機器のリスティング)
- 11) 第 812 項 (IDE)
- 12) 第 814 項 サブパート A-E (PMA)、H (HDE)
- 13) 第 820 項 (QSR=医療機器用 GMP)
- 14) 第 1271 項(HCT/P 関連): サブパート A(HCT/P 関連語句定義等)、B (登録とリスティング)、C (ドナーの適格性)、D (cGTP) (ただし臨床試験中は B を除外)

(4)FDA ガイダンス

- 1) Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) (1991 年)
- 2) FDA Notification: Proposed Regulatory Approach Regarding Cellular and Tissue-Based Products (1997 年 3 月, 62 FR 9721) ("risk-based approach")
- 3) Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998 年 2 月)
- 4) Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998 年 3 月)
- 5) Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff

(2001 年 2 月)

- 6) Guidance for Industry: Special Protocol Assessment (2002 年 5 月)
- 7) Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans (2003 年 4 月)
- 8) Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols (2004 年 8 月)
- 9) Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps)-Small Entity Compliance Guide (2007 年 8 月)
- 10) Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (2007 年 8 月)
- 11) Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests (2008 年 4 月)
- 12) Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy

Investigational New Drug Applications (INDs) (2008年4月) …再生医療、癌ワクチン等に用いられる細胞製剤に関して、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方

13) Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (2008年7月)

ただしこれらの例に限定されているわけではない。

当該 351HCT/P が生物製剤、医療機器 (医薬品に該当するものはこれまでのところなし) のいずれに分類されるかにより適切な項目を取捨選択する。21CFR1271 の要求事項が 21CFR210/211 またが 21CFR820 の規制と矛盾するような場合、すなわち HCT/P の規制が cGMP や QSR と矛盾するような場合には、一般的な要求事項よりも、その製品により具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。通常は、生物製剤としての 351HCT/P は cGMP、cGTP に従って製造し、IND 申請 (研究用新規医薬品申請: Investigational New Drug Application) の後に臨床試験を行い、BLA (生物製剤承認申請: Biologics License Application) を通じて販売承認を得ることになり、医療機器としての HCT/P の場合には QSR と cGTP に従い製造した製品について、IDE 申請の後に臨床試験を行い、PMA を通じて販売承認を得る。また医薬品としての HCT/P の場合、cGMP と cGTP に従い製造した製品について、IND 申請の後に臨床試験を行い、NDA を通じて販売承認を

得ることになる。なお、cGMP と cGTP とが矛盾するような場合においては、より一般的な要求事項よりも、その製品に具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。

C-2 EU の規制アプローチ

EU では、医薬品 (Medicinal Products) は各国承認を除き EMA が審査を担当し、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければ EU 内の国境を越えた流通が可能となっており、国による審査は行われていない。EU では従来、遺伝子治療医薬品 (gene therapy products) および体細胞治療医薬品 (somatic cell therapy products) は、医薬品の中でも「先端医療医薬品」 (ATMP; advanced therapy medicinal products) と分類されてきた (The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準は EU 加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織工学製品 (TEP; tissue-engineered products) については、医薬品 (Directive 2001/83/EC) に分類されるか、医療機器 (Directive 93/42/EEC または 90/385/EEC) に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった。

欧州委員会 (EC) はこれらの問題を、EU 内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると捉え、2007 年にその解決策として、ATMP の販売承認規制を定める Regulation (EC) No 1394/2007 を制定した。Regulation (EC)

No 1394/2007 は、組織工学製品を ATMP の範疇に加えること、および ATMP については加盟国における承認審査を経ずに初めから EMA で中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008 年 12 月より施行されるに至っている。

C-2-1 「先端医療医薬品」ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、または組織工学製品と定義される。ここでの「体細胞治療薬」の定義は、「生物学的医薬品 (biological medicinal product) のうち、(a) 意図する臨床上の用途に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工(substantial manipulation)を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、(b) 製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的または代謝的作用を通じて疾患の治療、予防または診断を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」とされている。一方、「組織工学製品」は「工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」を指す。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復または置換に適うように生物学

的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織」を指す。なお、「実質的加工ではない加工」の例としては、切断、研磨、成形、遠心分離、抗生剤・抗菌剤溶液への浸漬、殺菌・消毒・滅菌、放射線照射、細胞の分離・濃縮・精製、濾過、凍結乾燥、凍結、冷凍保存、ガラス化が挙げられている。

従来、ある特定の組織工学製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断に EU 加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(primary mode of action rule) にあった。そこで Regulation (EC) No 1394/2007 では、たとえ医療機器としての側面が主要作用様式であったとしても、組織工学製品の場合には、生きた細胞・組織を含むか否かという条件を優先し、医薬品の一種である ATMP に分類することとなっている。

C-2-2 ATMP の規制における基本原則：リスクベースアプローチ

EMA は、ATMP の販売承認申請に関する規制の原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IV に基づき、リスクベースアプローチを採っている。ATMP のリスクは、細胞の生物学的特性と由来、製造工程、ベクターの生物学的特性、タンパク質発現の様式、非細胞成分および臨床における ATMP の具体的な使用方法に大きく左右される。細胞を利用した

製品については、その多様性の高さゆえに、患者、医療従事者または公衆衛生に対するリスクの度合いも製品ごとに非常に異なってくる。従って、こうした製品の開発計画および審査要件は、多様な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースで調節する必要があるとEMAは考えている(EMEA/CHMP/410869/2006)。同時にEMAは、ATMPの製造工程(製造工程内での検査や最終製品の検査を含む)には当該ATMPのリスクを十分に制限・制御できる能力が備わっているべきだと考えており、また、非臨床試験および臨床試験も、同定されたリスク要因について深く追究するものであるべきだとしている(EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)。

C-2-3 リスクベースアプローチのガイドライン化に関する動き

Directive 2001/83/EC Annex I Part IVやEMEA/CHMP/410869/2006EMAにはATMPの規制におけるリスクベースアプローチの必要性が示されているが、リスクベースアプローチの適用やその成果の製品開発における解釈についての詳細なガイダンスは未だ存在しておらず、また関係者である申請者、規制当局者や患者にとって、リスクベースアプローチという考え方は未だなじみが薄い。こうしたことから、EMAはATMP開発におけるリスクベースアプローチに関するガイドライン作成の必要性とその内容のあり方に関するコンセプトペーパー(Concept Paper on the Development of a Guideline on the Risk-based Approach According to Annex I, Part IV of Dir. 2001/83/EC

applied to Advanced Therapy Medicinal Products,

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)を明らかにしている。このコンセプトペーパーは、平成23年3月の時点ではまだドラフト版であるが、その中に彼らの考え方を伺うことができる。

C-2-4

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009

C-2-4-1 リスクおよびリスク要因の例

ATMPの使用には幾つかのリスクがあると考えられ、そのリスクはATMPの品質、生物活性、投与行為などに関連するリスク要因とリンクしている。従って、特定のATMPを患者に使用するという行為全体のリスクについて結論を導き出すためには、各個のリスク要因について検討されなければならない。ATMPの中でも細胞・組織加工製品のリスク要因としては、

- 使用する細胞(細胞の由来、細胞の種類と分化状態を含む)
- 製造工程の全ての側面(加工行為を含む)
- 非細胞成分
- 具体的な適用方法(投与方法、使用期間を含む)

などが考えられ、これらのリスク要因等が引き起こすリスクとしては、

- 標的細胞ないしエフェクター細胞となることによる不必要な免疫応答の惹起
- 使用する細胞の遺伝的不安定性ないし造腫瘍性
- 非細胞成分の不要な免疫反応、炎

症反応、中毒反応

▶ 製品の意図しない生物応答
などが挙げられる。

また、遺伝子治療薬のリスク要因には、

- ベクターの染色体挿入の可能性とその程度
- ベクター／遺伝子の潜伏性／再活性化の能力
- 潜伏性を解除して再活性化を惹起するようなウイルスの補完により、意図しないベクターの複製が起こり、遺伝子が移動性を獲得する可能性
- ベクターの複製不能性ないし複製能
- 遺伝子組換えないし遺伝子再組み合わせの可能性
- 宿主の遺伝子発現の変化
- 導入遺伝子の発現とその期間
- 体内動態
- 漏出および伝染の可能性

などが考えられ、これらのリスク要因等が引き起こすリスクとしては、

- ▶ 不必要な免疫応答
- ▶ 造腫瘍性
- ▶ 感染
- ▶ 製品の意図しない生物応答

などが挙げられる。

C-2-4-2 ガイドラインの目的

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 で構想されているガイドラインの趣旨は、販売承認申請書類において ATMP のリスクをどう同定し記述したらよいかという方法を提示することにある。異なるリスクを厳格に分類するシステムを提示することを意図しているのではなく、むしろ、様々な

リスクプロファイルを持った幾つかの実例（例えば、同種または異種由来の遺伝子組換え幹細胞製品や局所投与で使用する自己由来分化細胞製品など）に基づいてコンセプトを例示することにある。

リスクベースアプローチは以下のような基本的ステップで適用すべきと考えられる。

3) ATMP のリスク同定

ATMP の販売承認を申請する者には、その ATMP の品質、安全性、有効性に関するリスクの同定と評価を行うための体系的プロセスを考案することが求められる。製品のリスクは上に例示したような個別のリスク要因に基づいていなければならない。リスク評価の結論については、各リスク要因を実証する科学的データに基づき、徹底的にその妥当性を示す必要がある。

4) 販売申請書類中のデータの程度についての評価

ATMP のリスクの同定と評価に基づき、販売承認申請で必要となる品質、非臨床および臨床データの程度の妥当性を示す必要がある。また販売申請書類において、その手段に関する概要の説明がなされる必要がある。データの程度については、Dir. 2001/83/EC Annex I Part IV に記載されている ATMP の技術要件を考慮しなければならない。製品のリスクによっては必要に応じ、特定の章について強調したり追加データにより補完したりすることもあり得るし、製品のリスクに基づいて適切に妥当性が示されれば限

られた範囲を示すだけで済むこともあり得る。

これらのリスクを処理するには、最小化活動と製品ライフサイクルの中での実施措置（監視）が必要である。

EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインにあるアプローチ方法によって申請者は、工程管理、規格設定、非臨床データおよび臨床データの必要条件などに関し、十分な ATMP 開発戦略を立てることが可能となると考えられる。これに関しては、様々なリスクプロファイルを持った幾つかの製品の実例での説明もなされる予定だとのことである。

販売承認申請書類では、リスクベースアプローチは、品質、非臨床及び臨床に関する情報の概要に関する補足文書として、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）のモジュール 2 に挿入することになる。EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 が構想するガイドラインでは、リスクベースアプローチに関する章の記述方法に関するガイダンスを申請者向けに用意することになっている。

C-2-4-3 ガイドラインの準備状況

コンセプトペーパーである EMA/CHMP/CPWP/708420/2009 のパブリックコメント募集は 2010 年 3 月に終了している。本コンセプトペーパーの最終版は未だ発出されていないが、発出後 12-18 カ月でガイドラインのドラフト版が公表されることになっている。その後 6 カ月のパブリックコメント募集期間を経てガイドライン最終版は更なる 6 カ月後に発出される予定である。

ATMP に関するリスクベースアプローチのガイドラインの策定は EMA の CHMP（ヒト用医薬品委員会 Committee for Human Medicinal Products）において、CPWP（細胞由来製品ワーキングパーティー Cell-based Products Working Party）と GTWP（遺伝子治療ワーキングパーティー Gene Therapy Working Party）とが主導し、CAT（先端医療委員会 Committee for Advanced Therapy）の指導に従って行われる予定である。BWP（生物製剤ワーキングパーティー Biologics Working Party）は品質面、SWP（安全性ワーキングパーティー Safety Working Party）が非臨床の側面、PhVWP（ファーマコビジランスワーキングパーティー Pharmacovigilance Working Party）がリスクベースアプローチとリスク分析・リスクマネジメントシステムとの相補性について協力する予定となっている。必要に応じてその他の、PDCO（小児科委員会 Paediatric Committee）や CHMP などの関連ワーキングパーティー・関連委員会、および外部団体とも協議することになると考えられる。

D. 考察

米国では早くも 1997 年の段階で HCT/P に対する規制の方法としてのリスクベースアプローチが提唱されており、製品の特性や適用などの多様性が高い HCT/P に対して合理的かつ包括的な枠組みが整備されている。プリンシプルに基づいた論理的・合理的な規制の枠組みをいち早く整備したことは、先端的な HCT/P の実用化において米国が世界をリードして

いる今日の状況を作り出した大きな原因の一つではないかと考えられる。

EUでは2008年末からATMPの新たな規制の枠組みが敷かれるようになったと同時にリスクベースアプローチの具体的な運用に関する議論が活発化し、EMAは現在そのガイドラインの策定の動きを見せている。リスクベースアプローチの細胞・組織利用製品への適用に関するガイドラインを策定することにより、製品の販売承認申請に必要なデータの要件を決定する過程、すなわちリスクの同定・分析法、検証法、妥当性・合理性の説明方法等について、開発者（製薬企業、大学等）や関連団体（学会、患者団体等）の理解が促進されると期待される。開発者においては、科学的合理性のある開発戦略を立てることが可能となることにより、開発の合理化・能率化が期待される。また、ガイドラインは規制当局者の販売承認申請審査過程にも役立つと考えられ、開発者と規制当局者とがガイドラインを共有することにより、効率的な販売承認につながることも期待される。

E. 結論

再生医療・細胞治療および細胞・組織加工製品の開発は今日非常に速い速度で進んでおり、欧米のリスクベースアプローチに基づいた合理的かつ包括的な規制の枠組みは、この急速に進展する領域におけるイノベーションおよび製品開発を、不必要な規制の障壁により妨げられることなく推進することに役立つと考えられる。同時に、リスクベースアプローチは、医師や患者が期待する医薬品・医療機器の安全性を

合理性をもって担保するために有用であると考えられる。わが国の細胞・組織加工製品の開発のためのミニマムコンセンサスパッケージの策定においても、欧米のリスクベースアプローチを意識し、参考とすることは非常に有意義であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

G-1 論文発表

32. Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim KM, Ide T, Sato Y, Inoue K, Kurose H. Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF- κ B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 (in press)
33. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制等に関する欧米の動向—臨床応用に関する規制当局の支援の比較— ヒューマンサイエンス 2011 (in press)
34. 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制に関する国際動向 月刊ファームステージ 2011年3月号 *PHARMSTAGE* 2011;10(12):1-2.
35. DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, Ishikawa Y, Minamisawa S. *J Physiol Sci*. 2011 (in press)
36. 佐藤陽治, 鈴木和博, 早川堯夫 EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス 2011;42:142-8.

37. 西田基宏, 齋木翔太, 北島直幸, 仲矢道雄, 佐藤陽治, 黒瀬等 TRPCチャネルのリン酸化による心血管機能制御 *YAKUGAKU ZASSHI* 2010;130:1427-33.
38. Nishida M, Suda R, Nagamatsu Y, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Shibata T, Uchida K, Sumimoto H, Sato Y, Kurose H. Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J Biol Chem* 2010;285:15268-77.
39. Sakamoto K, Hiraiwa M, Saito M, Nakahara T, Sato Y, Nagao T, Ishii K. Protective effect of all-trans retinoic acid on NMDA-induced neuronal cell death in rat retina. *Eur J Pharmacol.* 2010;635:56-61.
40. Nishida M, Watanabe K, Sato Y, Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, Kurose H. Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. *J Biol Chem* 2010;285:13244-53.
- VEGF 分泌能予測因子に関する検討 第10回日本再生医療学会総会 (平成23年3月2日, 東京)
22. 佐藤 陽治 再生医療の国際動向から見たわが国の目指すべき道 バイオロジクスフォーラム第8回学術集会 (平成23年2月2日, 東京)
23. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向 アカデミアにおける臨床研究・治験に関する薬事の基本と実例講習会 (文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム) (平成23年2月1日, 大阪)
24. 吾月 遥, 佐藤 光利, 田邊 思帆里, 山口 照英, 早川 堯夫, 鈴木和博, 佐藤 陽治 虚血条件下におけるヒト間葉系幹細胞のサイトカイン分泌プロファイリング第31回日本臨床薬理学会年会 (平成22年12月12月1-3日, 京都)
25. 佐藤 陽治 再生医療の実用化に向けた規制に関する国際比較 第47回全国衛生化学技術協議会年会 (平成22年11月11-12日, 神戸)
26. Tanabe S, Sato Y, Suzuki T, Yamaguchi T, Suzuki K. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of surrogate markers for *in vitro* culture stage. WorldPharma2010 (16th IUPHAR WorldCongress of Basis and Clinical Pharmacology), Copenhagen, Denmark (2010年7月17-23日) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(Suppl.1):608.
27. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療製品の規制に関する国際動向 第12回未来医療交流会/第5回未来医療市民公開シンポジウム (平成22年6月23日, 大阪)

G-2 学会発表

19. 佐藤 陽治 再生医療・細胞治療の実用化に関する海外の規制 第10回日本再生医療学会総会 (平成23年3月1日, 東京)
20. 安田 智, 長谷川 哲也, 細野 哲司, 佐藤 光利, 山口 照英, 鈴木和博, 佐藤 陽治 マウス胚性癌細胞および胚性幹細胞における心筋分化マーカーの探索 第10回日本再生医療学会総会 (平成23年3月1日, 東京)
21. 吾月 遥, 佐藤 光利, 田邊 思帆里, 山口 照英, 早川 堯夫, 鈴木和博, 佐藤 陽治 ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の虚血条件下における

H 知的財産権の出願・登録状況

H-1. 特許取得

なし

H-2. 実用新案登録

なし

特記事項なし

H-3. その他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Takao Hayakawa</u>	Perspectives on the Regulation of biobrug development.	Mariko Morishita and Kinam Park	<i>BIODRUG DELIVERY SYSTEMS: FUNDAMENTALS, APPLICATIONS, AND CLINICAL DEVELOPMENT</i>	Informa Health Care USA, Inc	New York, USA	2009	357-369
<u>Hayakawa T, Ishii-Watabe A</u>	Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity.	Michael G. Tovey	<i>Detection and Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations</i>	John Wiley & Sons, Inc	New Jersey, USA	2011	57-72
早川 堯夫	バイオ医薬品開発の主流を占める糖タンパク質.	早川 堯夫、掛樋一晃、平林淳監修	バイオ医薬品開発における糖鎖技術	シーエムシー出版	東京	2011	1-21

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kakoi N, Kinoshita M, Kawasaki N, Yamaguchi T, Hayakawa T, Kakehi K</u>	Capillary electrophoresis analysis of contaminants in heparin sodium for the Japanese pharmacopoeia purity test	Yakugaku Zasshi	129(10)	255-1264	2009
嶽北 和宏, 廣瀬 志弘, 鹿野真弓, 早川 堯夫.	薬事承認と病理-再生医療の早期実現化に向けた細胞・組織利用製品の審査.	病理と臨床.	27(4)	386-391	2009
早川 堯夫, 嶽北 和宏	再生医療実用化推進のための指針等の整備と運用	医学のあゆみ	第5土曜日特集 -細胞医療 Update-	889-892	2009

Ichida JK, <u>Akutsu H</u> , et al.	A small-molecule inhibitor of tgf-Beta signaling replaces sox2 in reprogramming by inducing nanog.	Cell Stem Cell.	5(5)	491-503	2009
Yamada K, Hyodo S, Kinoshita M, <u>Hayakawa T</u> , <u>Takehi K</u>	Hyphenated technique for releasing and MALDI MS analysis of O-glycans in mucin-type glycoprotein samples.	Anal Chem.	82(17)	7436-7443	2010
Stadtfeld M, Apostolou E, <u>Akutsu H</u> , Fukuda A, Follett P, Natesan S, Kono T, Shioda T, Hochedlinger K.	Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells.	<i>Nature.</i>	465(7295)	175-181	2010
Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Ino ue M, Makino H, Fukawatase Y, <u>Akutsu H</u> , Umezawa A et al.	Defining hypo-methylated regions of stem cell-specific promoters in human iPS cells derived from extra-embryonic amnions and lung fibroblasts.	<i>PLoS One.</i>	5(9)	e13017	2010
Nishida M, Watanabe K, <u>Sato Y</u> , Nakaya M, Kitajima N, Ide T, Inoue R, Kurose H.	Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition.	<i>J Biol Chem</i>	285	13244-53	2010
Ohgushi M, Matsumura M, Nakano T, Ishizaki T, <u>Suemori H</u> , Sasai Y. et al.	Molecular pathway and cell state responsible for dissociation-induced apoptosis in human pluripotent stem cells.	<i>Cell Stem Cell.</i>	7(2)	225-39	2010

Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Tashiro K, Katayama K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue M K, Mizuguchi H.	Efficient and directive generation of two distinct endoderm lineages from human ESCs and iPSCs by differentiation stage-specific SOX17 transduction.	<i>PLoS One</i> .	6(7)	e21780	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その1）ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント.	再生医療	10(3)	86-90	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その2）ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－.	再生医療	10(3)	91-98	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その3）ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－.	再生医療	10(3)	99-106	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その4）ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－.	再生医療	10(3)	107-117	2011

早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その5) ヒト(同種) iPS(様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案) -総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について-	再生医療	10(3)	118-128	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その6) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案) -総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について-	再生医療	10(3)	129-140	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その7) 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指針(案) -ヒト体性幹細胞、iPS(様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の最終製品の品質管理 -。	再生医療	10(3)	141-146	2011
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その8) ヒト(自己) 体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針(案) -ヒト体性幹細胞、iPS(様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等(ヒト幹細胞加工医薬品等)の非臨床試験及び臨床試験について。	再生医療	10(3)	147-152	2011
Kinoshita M, Kakoi N, Matsuno YK, Hayakawa T, Kakehi K.	Determination of sulfate ester content in sulfated oligo- and poly-saccharides by capillary electrophoresis with indirect UV detection.	<i>Biomed Chromatogr.</i>	25(5)	588-93	2011

Oyama T, Yodohsi M, Yamane A, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S.	Rapid and sensitive analyses of glycoprotein-derived oligosaccharides by liquid chromatography and laser-induced fluorometric detection capillary electrophoresis.	<i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.</i>	879(27)	2928-34	2011
Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim KM, Ide T, Sato Y, Inoue K, Kurose H.	Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF-κB.	<i>Proc Natl Acad Sci USA.</i>	108(16)	6662-7	2011
佐藤陽治, 鈴木和博, 早川堯夫	EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向	医薬品・医療機器レギュトリーサイエンス.	42	142-8	2011
佐藤陽治, 黒田拓也	ヒト多能性幹細胞を使った再生医療・細胞治療における造腫瘍性試験の現状	医学のあゆみ	239	1460-5	2011
International Stem Cell Initiative, Suemori H., et al.,	Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage.	<i>Nat Biotechnol.</i>	29(12)	1132-1144.	2011
Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito MK.	A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors.	<i>PLoS One.</i>	6(7)	e22261	2011

Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K.	One-pot characterization of cancer cells by the analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans.	Anal Biochem.	421(2)	595-606	2012
--	--	------------------	--------	---------	------

再生医療の実用化推進のための指針等の整備と運用

Promotion of regenerative medicine through development and implementation of relevant guidelines



早川 堯夫 (写真) 嶽北和宏

Takao HAYAKAWA¹⁻³ and Kazuhiro TAKEKITA²

近畿大学薬学総合研究所¹, (独)医薬品医療機器総合機構², 大阪大学医学部附属病院未来医療センター³

◎細胞・組織利用製品を用いる再生医療は、既存の方法では治療が困難な疾患を克服するためのあらたな治療法として大きな期待を集めている。再生医療の実用化・産業化をより効率的・効果的に促進するためには、適切な指針を作成するなどの規制環境の整備と、その合理的な運用が不可欠な要素となる。現在、再生医療は、①薬事規制による細胞・組織利用製品の製造販売承認、②国によるヒト幹細胞臨床研究実施確認、③医師法に基づく医師の裁量権、の3つの形で実施されている。本稿では、①、②に関連する細胞・組織利用製品の薬事規制に関する指針や通知およびヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針について概説した。また、再生医療の実用化・産業化の促進に向けての留意点についても言及した。



細胞・組織利用製品、再生医療、薬事規制、臨床研究、指針

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対し、患者さん自身または他者より分離した細胞や組織を適宜、培養などの加工処理を行った後、患者さんに投与し、細胞の機能発現や失われた組織・臓器の修復・再生をはかることにより疾患の治療を行う、いわゆる再生医療が世界中で試みられている。これは、臓器移植の量的制約や倫理的問題の解決のほか、従来の治療法の限界を克服できるとの期待による。最近では日本発の技術として、体細胞に特定の遺伝子を導入することにより人工多能性幹細胞(iPS 細胞)が作製できることが示され、世界に衝撃を与えた。iPS 細胞には現時点では初期化方法や細胞の標準化の問題をはじめ、造腫瘍性などの安全性上の問題、目的細胞への確実な分化誘導方法の開発などの諸課題が存在するが、技術の進展は急速であり、いずれは臨床応用が可能になると期待されている。

細胞・組織利用製品を用いた治療については、感染性物質にかかわる安全性、幹細胞における造腫瘍性、同種由来細胞における免疫原性など、適

切に評価し、クリアすべき問題があるものの、従来の治療では得られない効果が期待できるため、新しい治療法を待ち望んでいる患者さんにとってはその早期の実用化が望まれている。より有効でより安全な医薬品・医療機器を適正に開発し、より迅速に審査にし、臨床の場に提供するためには、適切な指針を作成するなどの規制環境の整備とそれに対する正しい理解がきわめて重要である。

本稿では細胞・組織利用製品に関する指針や行政通知の整備状況について概説するとともに、優良製品の早期実用化に向けた方策を考察する。

◎細胞・組織利用製品の薬事規制に関する指針等

細胞・組織利用製品については、平成 11 年 7 月 30 日医薬発第 906 号医薬安全局長通知「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、確認申請の書式(様式 1)および資料提出項目が示されるとともに、各種報告事項などが求められている。

平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号医薬安全局長通知「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」の別添1では、「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」(以下、“基本的考え方”)が示されている。この“基本的考え方”は“ヒト由来”か“動物由来”にかかわらず、また“加工する”“加工しない”にかかわらず、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織を“利用”した製品の品質および安全性、ならびに細胞・組織の取扱いに関する科学的小および倫理的妥当性を確保することを目的として作成されたものである。

その背景には、①細胞・組織利用製品については細胞・組織に由来する感染症の伝播の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルスなど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などを図ることが不可欠である、②また、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、③このような観点に立ち、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、との考え方がある。内容は大項目として、1)目的、基本原則および定義、2)細胞・組織採取について、3)製造段階における安全性確保対策、4)職員および組織ならびに管理体制等、5)使用段階における安全性確保対策、6)個人情報の保護、7)見直し、から構成されている。科学的な関心事とともに、倫理面で細胞・組織採取段階や使用段階で配慮すべきことを網羅しているのも、この“基本的考え方”の特徴である。さらに、必要な記録・資料や細胞試料等に関する保管、職員および組織ならびに管理体制や個人情報の保護等にも言及している。つまり“基本的考え方”はいわゆるGTP(good tissue practice)といえる。

“基本的考え方”に示された方法以外の方法をとる場合には、品質および安全性確保の観点からその必要性および妥当性を説明し、その根拠を示すことが必要である。なお、治験中や製造販売承認後に細胞・組織加工医薬品等がそれぞれ受けるGMP省令や治験薬GMP、またはQMS省令の運用において留意すべき点を示した監視指導・麻薬対策課長通知「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について」

が平成20年3月27日に発出されている。本通知により、現行の医薬品等の製造管理および品質管理に関する基準項目のなかで、「実行が困難な部分については実施しなくてもよい」とするなど、柔軟な対策方策や、製品の特性を踏まえた製造管理および品質管理の実施にかかわる留意点が示されている。

医薬発第1314号通知の別添2には、当面、製品の登場が予測された、“ヒト由来”細胞・組織を“加工して”医薬品等を製造するケースに特化した指針として、「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」が示されていた。すなわち、本指針はヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療用具(“細胞・組織加工医薬品等”)の品質および安全性の確保のために必要な基本的要件を定めるとともに、確認申請にあたって添付すべき資料の内容を示すことを目的とするものであった。

1314号通知後6年を経て、細胞・組織加工医薬品等による再生医療について研究と技術は急速に進歩し、医療としての実用化推進を求める社会的要請も高くなった。また、平成18年7月の総合科学技術会議の「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(中間報告)」においても、細胞・組織加工製品の安全評価基準の明確化や確認申請・治験計画届にかかわる調査における重複部分の簡素化について早急に検討するよう要望が出された。これを受けて、わが国の再生医療を適正な規制のもとに推進していくために、急速に発展する学問・技術、倫理上の観点、国際的動向等を反映した安全性評価基準の作成など規制のあり方について至急検討することを目的として、著者(早川)を班長とする厚生労働科学研究班が平成18年11月に設置された。

その研究結果を受けて、まず平成19年3月30日薬食発0330030号医薬食品局長通知「細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性の確保に係る手続きの変更について」により、906号通知様式1(別添注2)で求めていた治験計画書届出書案の添付を取りやめるとともに、治験計画の概要の項目を簡素化した。

また研究班では、あらたな基準を作成すべきと

の総合科学技術会議の提言に加え、患者さん自身の細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等は同種(他家)や異種(動物)由来の細胞と感染症などの面でリスクが異なる点もあることも考慮し、1314号通知別添2の「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」を見直すための検討を行った。その際の基本方針は以下のとおりとした。①自己由来のものと同種由来のものに分け、それぞれの製品における品質および安全性確保のために必要な基本的な技術要件を明確にすること、②基本的要件は承認申請をも念頭においたものであるのに対して、確認申請とは治験を開始するにあたって支障となる品質、安全性上の問題があるかどうかを確認するためという趣旨を踏まえて、基本的な技術要件のうち確認申請までにどの程度の試験や評価をするべきかを明確にすること、③従来は必要な試験や評価に関する科学的考え方および申請に際して必要な情報や記載すべき事項がひとつの指針に盛り込まれていたが、確認申請の記載要領に関することは別記事項として明確にすること、④指針の記述は理解しやすいものとするとともに、Q & Aにより必要な背景説明を行うこと。

この研究結果をベースにして行政当局は、平成20年2月8日に薬食発第0208003号医薬食品局長通知(自己由来細胞指針)を、平成20年9月12日に薬食発第0912006号医薬食品局長通知(同種由来細胞指針)をそれぞれ公表した。両指針とも、①総則(目的、定義)、②製造方法、③製品の安定性、④非臨床安全性試験、⑤効力または性能を裏づける試験、⑥体内動態、⑦臨床試験)を柱として構成され、基本的留意事項や技術要件に関する内容の大半も当然のことながら共通している。

一方で、自己由来細胞と同種由来細胞とでは異なる観点から対処すべき基本的要件があり、これについては両指針で明確に区別して記載されている。たとえば、同種由来細胞を用いる場合には、①目的とする細胞・組織の原材料となる細胞のドナーの選択基準や適格性に関しては、各種ウイルス感染に関する検査と否定、免疫適合性などの考慮、ならびに各種細菌感染症や重篤疾病の既往歴、輸血や移植医療を受けた経験などよりその適格性

を判断すべきこと、②株化細胞の使用に関する記述、③ドナーに関する記録の整備と保存、などが自己由来細胞の場合と異なる対応が必要とされる。これらに加えて自己由来細胞のQ & Aが平成20年3月12日に事務連絡、および、同種由来細胞のQ & Aが平成20年10月3日に事務連絡としてそれぞれ発出された。

これら両指針とも前文において、「その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースの原則で柔軟に対応することが必要」であり、確認申請時点における本指針への適合性の確認の趣旨は、「当該細胞・組織加工医薬品等の治験を開始するにあたって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの確認にあること」「確認に必要とされる資料の範囲、程度については、当該製品の由来、対象疾患、適用部位、適用方法、加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を受けることが望ましいこと」などと、その解釈、運用について考慮すべき点を強調している。

実用化・産業化の促進に向けて

細胞・組織利用製品の臨床上での使用に関する選択肢は3つある。1つは前項で述べた薬事申請を経て細胞・組織利用製品を医薬品等として利用すること、2つ目は高度・先進医療をめざした臨床研究、3つ目は医師法の範囲内で行われる治療の位置づけで細胞・組織利用製品を利用することである。臨床研究に関する指針としては平成18年7月3日厚生労働省告示第425号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」があげられる。本指針の基本的技術要件は1314号指針をもとに作成されたものであるため、薬事申請と臨床研究における留意事項は基本的に類似しているが、前述した1314号指針の改定版である自己および同種指針も参考にしながら近々見直されるものと思われる。

優良な細胞・組織利用製品については、企業による円滑な確認申請、治験届出、承認申請、製造販売承認を経て、国内さらには世界の患者さんに広く使用されることが望まれる。細胞・組織利用

製品の実用化をめざす企業にとって重要なことは、製品のリスク・ベネフィットを勘案し、期待される臨床的意義を明確にすることである。治験を実施するにあたっては、その臨床的意義を確認できるよう適切な投与対象を設定し、有効性および安全性を適切に評価できるプロトコルを作成するなど、開発戦略を明確にすることに加え、承認申請審査の際に、データに基づいて製品の臨床的有用性を明確に説明する必要がある。

おわりに

病に苦しむ患者さんにとってのなによりの希望、期待は、疾病治療のための有用な医薬品・医療機器や医療技術の1日も早い開発であり、実用化である。細胞・組織利用製品には他の治療法では得られない効果が期待できる場合も多々あると考えられるので、その適正な実用化の推進をはかる必要があることは論を待たない。医療の場に、より有用な医薬品・医療機器や医療技術を提供することは、産・学・官関係者の共通の目標であり、責務である。その目標をより合理的・効率的・効果的に達成するためには、科学技術面、資源面、倫理面、社会面、経済面、国際面、産・官・学の連携、基礎から臨床利用への橋渡し、適正使用などさまざまな要素を進展、活用、統合化すること

が必要である。

一般に医薬品などにあつては、品質、安全性、有効性の確保が求められる。一方、細胞・組織利用製品の場合、もとより細胞・組織の全貌が明らかにされているわけではないので、現在の科学的知見や技術ですべての安全性上の関心事に応えることは困難である。しかし、既知の感染性物質にかかわる安全性、造腫瘍性や免疫原性の可能性に対する配慮など、想定される安全性上のおもな関心事に応えることは可能であり、必要である。問題は、このような安全性上の主要問題がクリアされた細胞・組織利用製品にあつて、なお、リスクゼロとはいえないが、臨床上のベネフィットが示唆される場合に、どう考え、取り扱うかということである。他の治療法がもはや望めない患者さんの立場に思いを馳せると、その状況を何らかの形でブレイクスルーできる先端医療としての再生医療の可能性が考えられる場合は、治療法に関する情報を早期に提供し、治療の機会を逸することのないようにすることが重要であると考えられる。その時点でのリスク・ベネフィットについて、すべてを明らかにする十分な説明により、患者さんに選択肢を与え、最終的に同意が得られれば、適正に使用していくという方策が大切であると考えられる。

* * *

【幹細胞移植の社会的側面】

薬事承認と病理

—再生医療の早期実用化に向けた細胞・組織利用製品の審査—

嶽北和宏^{*1} 廣瀬志弘^{*1}
鹿野真弓^{*1} 早川堯夫^{*2}

はじめに

近年、組織工学技術が格段に進歩し、それに伴い細胞の加工や大量培養が可能になってきた。これらの技術を基に、失われた組織/臓器の形態および機能を再生することや、これまでは少数しか得ることができなかった特定の機能を有した細胞を十分量入手することが可能となり、それを利用する試みが世界中で行われている。最近では、日本発の技術として体細胞に特定の遺伝子を導入することにより、人工多能性幹細胞(iPS細胞)が作製されることが示され、世界に衝撃を与えた。iPS細胞には、現時点では癌化の可能性等の安全性上の問題が存在するが、iPS細胞の作製技術の改善が進んでおり、いずれは臨床応用が可能になると期待されている。

細胞・組織利用製品を用いた治療については、感染性因子や癌化、アレルギーなど適切に評価し、クリアすべき問題があるものの、従来の治療では得られない効果が期待できるため、新しい治療法を待ち望んでいる患者にとってはその早期の実用化が望まれている。より有効でより安全な医薬品・医療機器を適正に開発し、より迅速に審査につなげるためには、規制環境の整備とそれに対する正しい理解が極めて重要である。

本稿では、細胞・組織利用製品の薬事規制や審査について概説すると共に、当該製品の早期実用化に向けた方策を紹介する。なお、本稿における見解は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) の正式見解ではなく、筆者の個人的見解である。

^{*1}独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部

^{*2}独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

I. 細胞・組織利用製品の薬事規制および審査

1. 製造販売制度

平成17年4月より製造販売業制度が導入された。製造販売業許可を受けた者(薬事法(以下;法)第12条)が製造業許可を受けた者(製造者)(法第13条第1項)に製造させ、販売しようとする品目は、製造販売の承認(法第14条第1項)を受けなければならない。製造販売業許可は、①申請に係る医薬品などの品質管理の方法が厚生労働省令第136号[GQP(Good Quality Practice)省令]に適合し、②申請に係る医薬品などの製造販売後安全管理(品質、有効性および安全性に関するその他適正な使用のために必要な情報の収集、検討およびその結果に基づく必要な措置)の方法が厚生労働省令第135号[GVP(Good Vigilance Practice)省令]に適合している必要がある。

製造販売制度の導入により、従来のように医薬品そのものが適切か(法第14条で確認)、製造が適切か(法第13条で確認)だけではなく、適切に製造および市販後対策ができるか(法第12条で確認)まで求められるようになった。

今回の法改正により、細胞・組織利用製品を製造する場合には、①製造販売業者として市販後対策まで責任をもつ場合と、②他の製造販売業者の下で製造業者として製造管理・品質管理のみを行う場合が考えられる。

2. 関連する薬事規則

医薬品・医療機器の製造販売をするためには、法第14条において、品目ごとの承認が必要とされ、①その申請に係る効能、効果または性能を有するか、②申請に係る効能、効果または性能に比して著しく有害な作用を有することがなく、使用価値があると認められるか、③その他、申請に係る品目が医薬品、医療機器等として不適當ではないか、を審査して承認が与えら