

規格評価・品質試験

「日本薬局方
および品質

薬局方
法の感
的な理由

細胞や組織は、医薬品と性質や特徴が異なるので、局方の方法では正確に検査できない場合がある。

無菌試験、マイコプラズマ否定試験およびエンドキシン量測定などは必須。その他、ウイルス試験も・・・。

細胞プロセッシングに求められるもの

- 無菌環境の維持と感染防止
- 交差汚染の防止
- 設備・機器の妥当性評価
(設備・機器の稼働状況の監視)
- 製造工程の妥当性評価
- 品質検査の妥当性評価
(正確さの保証と精密さの管理)
- 作業者の教育訓練
(ヒューマン・エラーの防止)

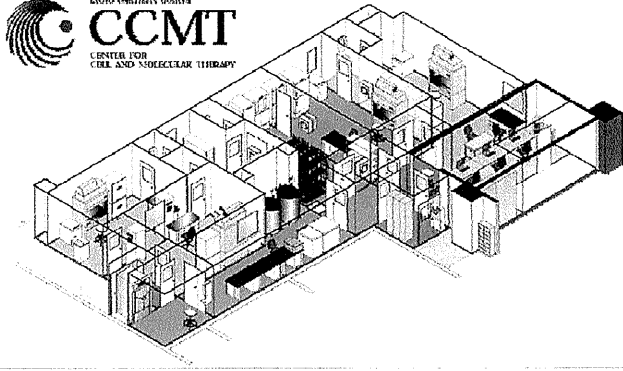
- 細胞治療に対する規制
- インフラの整備
- 新しい医療技術の開発



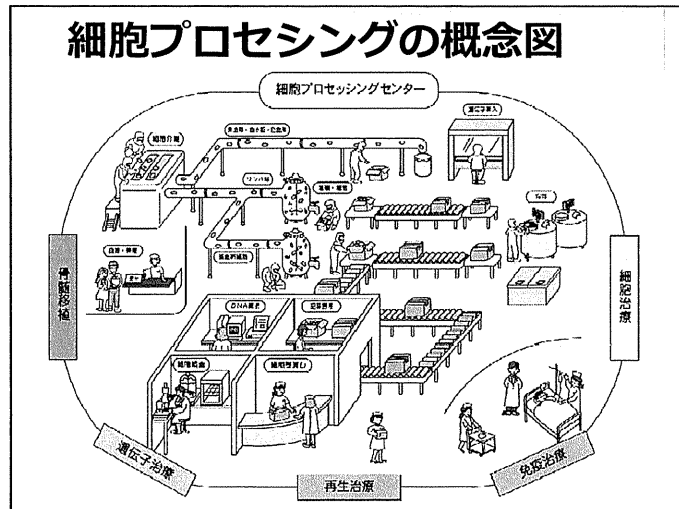
CPC (Cell Processing Center) とは

- 細胞治療や再生治療に用いられるヒト由来の細胞や組織のプロセッシング(調整や加工)を行うための専用の施設。
- CPCから出荷される細胞や組織は、治療を目的として患者さんへ移植されるものであるため、安全性の確保と高い品質が求められる。
- CPC内の全ての設備機器や、製造工程、試験・検査は厳密な管理のもとで行わなければならない。

京都大学医学部附属病院 分子細胞治療センター




細胞プロセッシングの概念図

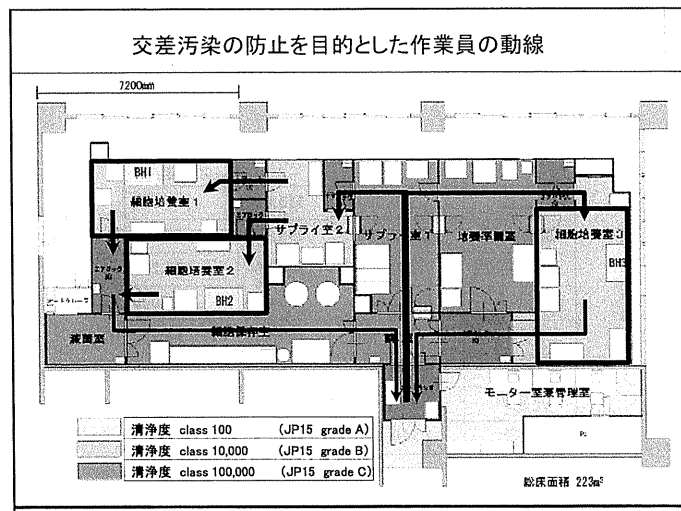


細胞プロセッシングセンター(CPC)での 環境管理(無菌管理)

CCMT 製造衛生管理基準書

衛生管理区域立ち入り条件

衛生管理区域	立入許容人数 (最大人数)	立ち入り条件
無菌区域 バイオハザードキャビネット内		 <p>CCMTの教育訓練を受けた者 (品質管理者が立ち入りを認めた場合を除く)</p>
清浄区域: A		
培養室1	3	
培養室2	3	
培養室3	6	
清浄区域: B, C		
培養準備室	3	
細胞保存室	4	
サブライム室1・2	4	
前室	4	
滅菌室	4	
エアロック1~6	2	
一般作業区域 モニター室 エントランス2		



着衣・動作別発塵量

動作\着衣	普通作業服	無塵白衣型	無塵オーバーオール型
起立	339,000	113,000	5,580
腕の上下	2,980,000	298,000	18,600
上体の前屈	2,240,000	538,000	24,200
首上下左右	631,000	151,000	11,000
上体ひねり	850,000	266,000	14,900
屈伸	3,120,000	605,000	37,400
足踏み	2,800,000	861,000	44,600
歩行	2,920,000	1,010,000	56,000

CCMT 製造衛生管理基準書

4.2. 清浄度試験

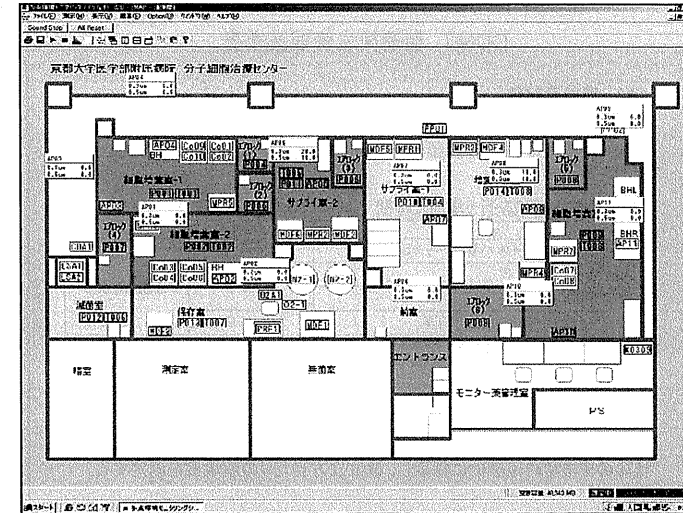
4.2.1. 清浄区域および清浄区域に設置したクリーンベンチまたは安全キャビネット内において細胞調製を衛生的に行うために、清浄度を測定し、衛生状態を点検する。

1) 清浄度試験を行う場所と時期

場所	清浄度	時期
細胞培養室のバイオハザードキャビネット内	grade A	連続モニター
細胞培養室1、2、3	grade B	
サプライ室2		
サプライ室1、培養準備室、前室	grade C	必要時
培養準備室内のバイオハザードキャビネット内	grade C	
細胞保存室、滅菌室、エアロック1~6		

2) 清浄度測定の方法

空气中パーティクル多点モニタリングシステムにて測定する。微粒子は浮遊状態のまま常時連続的に採取し、単位立方当たりの塵埃数を測定する。



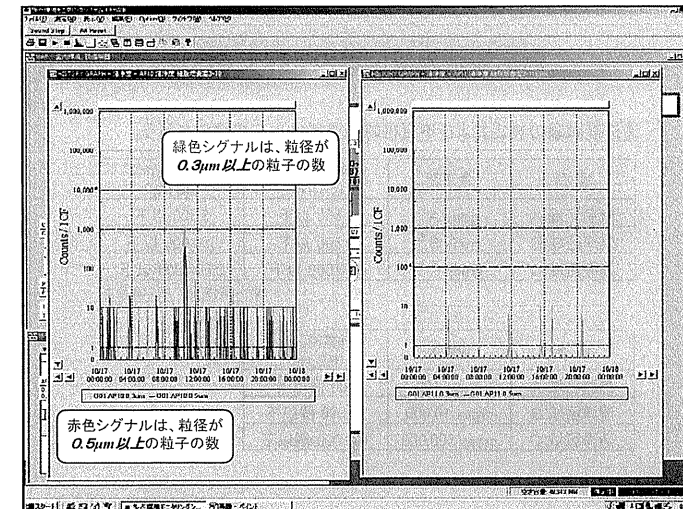
無菌製造施設に求められる清浄度

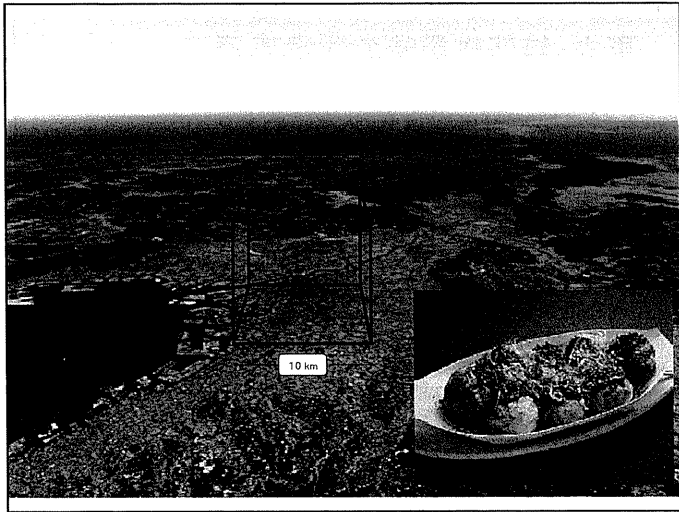
清浄度試験の判定および不合格時の措置は以下の要領で行う。

場所	清浄度	非作業時(m^3) ($0.5 \mu m$)	作業時(m^3) ($0.5 \mu m$)
無菌区域 A	grade A*	3,500 以下	3,500 以下
清浄区域 B	grade B*	3,500 以下	350,000 以下
清浄区域 C	grade C*	350,000 以下	3,500,000 以下

*規格: 第15改訂 日本薬局方

場所	清浄度	作業時(c/f) ($0.5 \mu m$)
無菌区域 A	crass 100	100 個以下
清浄区域 B	crass 10,000	10,000 個以下
清浄区域 C	crass 100,000	100,000 個以下





更衣・無菌作業時の注意事項

1. 作業者は、エアロックを通して更衣区域に入る。
2. 専用の服と靴を着用する。
3. 頭髮ネットは、必要に応じて、エアロックの段階で取り付ける。
4. 無菌管理区域内の作業者は、定められた作業区域内で作業を行う。
5. 充てん区域の作業者は、他の作業を同時に行わない。
6. 原料や容器の準備作業者は、充てん区域に入りしめない。
7. 暴露状態にある原料、製品、容器の上に手を伸ばしたりしない。
8. 作業者は床、壁、機器の表面に不用意に触れない。
9. 気流の乱れを防ぐため不必要な動作をしない。
10. 作業者同士の会話もなるべく避ける。
11. 化粧品・アクセサリーの使用を禁止する。
12. 更衣手順について正しく出来るかテストする。
13. 発熱や皮膚に生傷を負った作業者は無菌区域内の作業から除く。
14. 年1回培地充てん試験に参加する。

日常の運営管理(空中浮遊菌検査)

CCMT 浮遊菌検査結果記録書

実測浮遊菌試験結果

場所名	浮遊率	浮遊菌数 (CFU/m ³)	検出
脱衣室(アクリルロール)	0	0	なし
脱衣室(靴)	1	0	なし
脱衣室(靴)	2	0	なし
脱衣室(靴)	3	0	なし
脱衣室(靴)	4	0	なし
脱衣室(靴)	5	0	なし
脱衣室(靴)	6	0	なし
脱衣室(靴)	7	0	なし
脱衣室(靴)	8	0	なし
脱衣室(靴)	9	0	なし
脱衣室(靴)	10	0	なし
脱衣室(靴)	11	0	なし
脱衣室(靴)	12	0	なし
脱衣室(靴)	13	0	なし
脱衣室(靴)	14	0	なし
脱衣室(靴)	15	0	なし
脱衣室(靴)	16	0	なし
脱衣室(靴)	17	0	なし
脱衣室(靴)	18	0	なし
脱衣室(靴)	19	0	なし
脱衣室(靴)	20	0	なし
脱衣室(靴)	21	0	なし
脱衣室(靴)	22	0	なし
脱衣室(靴)	23	0	なし
脱衣室(靴)	24	0	なし
脱衣室(靴)	25	0	なし
脱衣室(靴)	26	0	なし
脱衣室(靴)	27	0	なし
脱衣室(靴)	28	0	なし
脱衣室(靴)	29	0	なし
脱衣室(靴)	30	0	なし

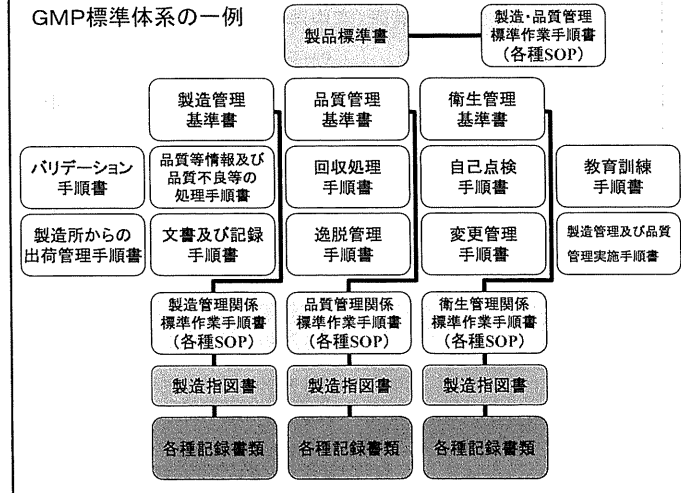
環境微生物の測定基準

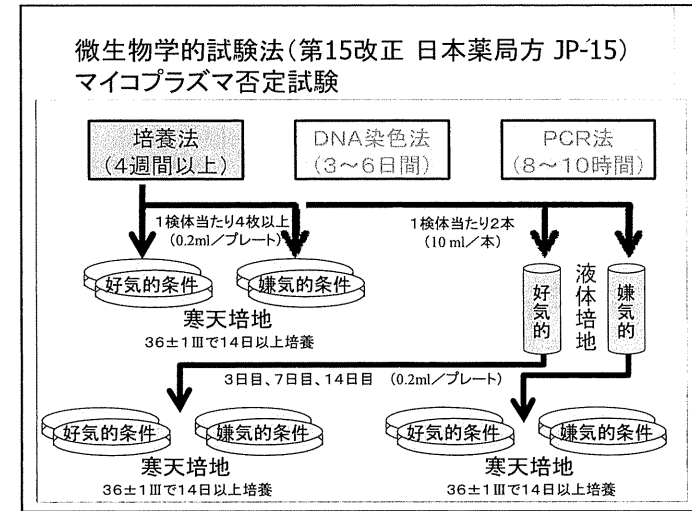
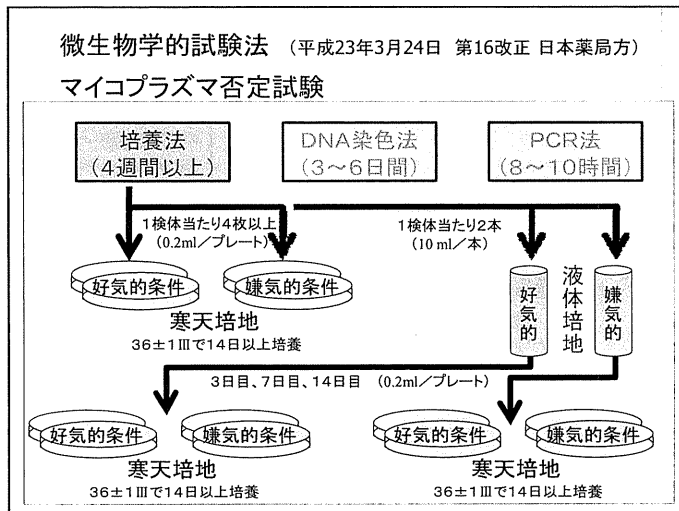
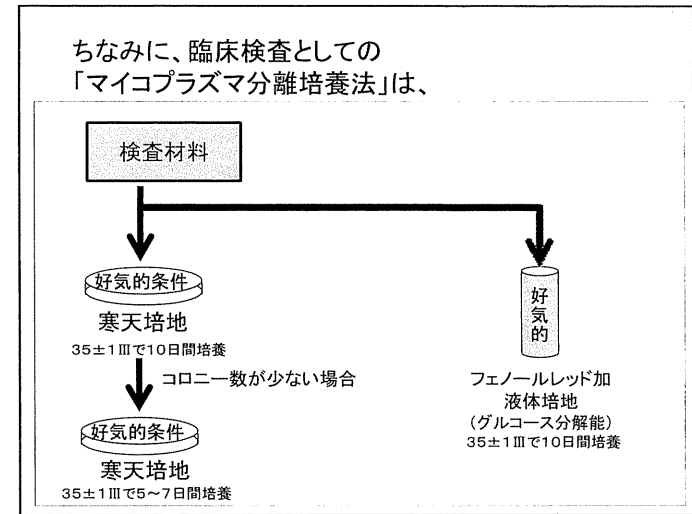
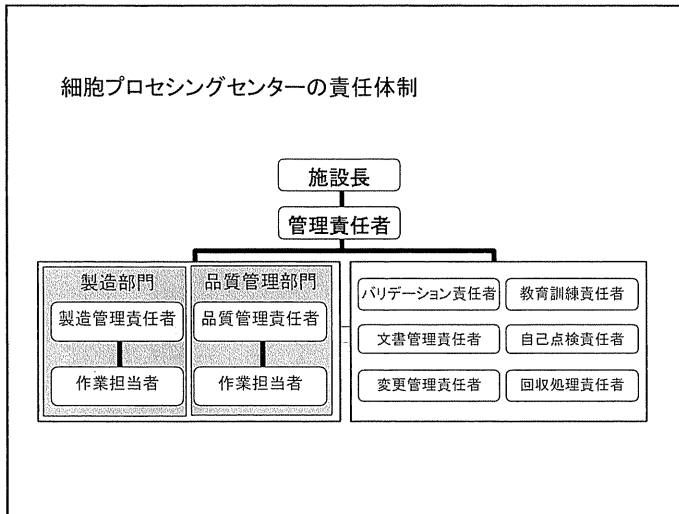
EU-GMP	空中浮遊菌数	最小浮遊菌数	表面浮遊菌数
グレード	(CFU/m ³)	(CFU)	(CFU/24~30cm ²)
A	<1	0.5	<1
B	10	0.5	5
C	100	0.5	25

京都大学病院 細胞分子療法センター

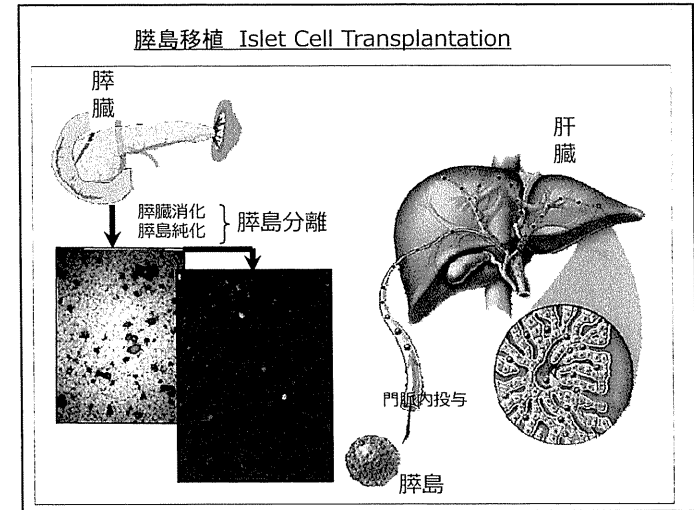
Kyoto University Hospital Center for Cell and Molecular Therapy

GMP標準体系の一例





- 細胞治療に対する規制
- インフラの整備
- 新しい医療技術の開発

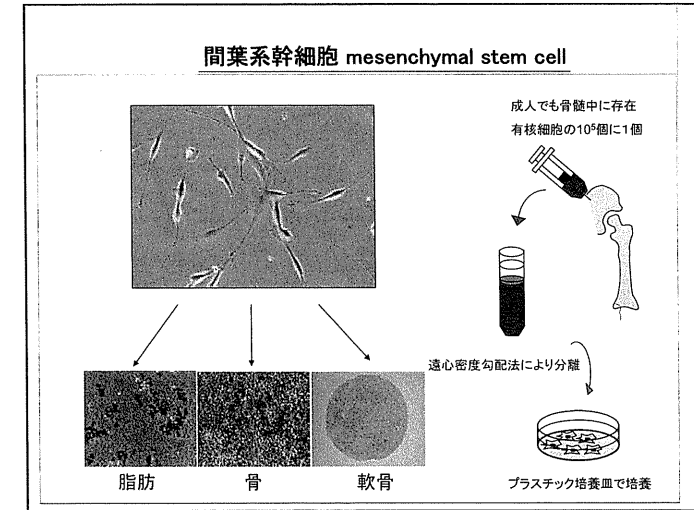


京都大学医学部附属病院 分子細胞治療センター **CCMT**
CONFIDENCE CENTER FOR CELL AND MOLECULAR THERAPY

製品の品質管理と安全性を確保するために！

- 樹状細胞による細胞免疫療法 (血液・腫瘍内科)
- 重症1型糖尿病患者に対する膵島移植 (移植外科)
- 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療 (整形外科・再生研)
- 皮膚難治性潰瘍に対する創床形成療法 (形成外科)

運営会議 文書管理 教育訓練 ロット管理



細胞治療の実用化に向けて

- 新しい技術の開発（製造と品質）
- GMPに準拠した運用基準の設定（安全性と高い品質）
- 設備・機器や作業工程の妥当性評価（バリデーション）
- 作業員への教育訓練
- 記録の作成と管理
- 継続的な品質改善

細胞治療に関連した新しい設備・機器の開発

「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」
（平成22年3月30日 厚生労働省医政局 医政発0330第2号）

先端的な医療である再生・細胞医療が有効性及び安全性の高い形で患者に提供され、普及していくよう、医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施に当たり、留意すべき要件が定められている。

- ◎ 再生・細胞医療提供の医療機関として管理・責任体制を明確にする。
- ◎ 細胞・組織の採取について。
- ◎ 細胞・組織の加工および品質の管理体制について。
- ◎ CPCの施設の要件。
- ◎ CPCの人員の要件。
- ◎ 細胞や組織の搬送について。

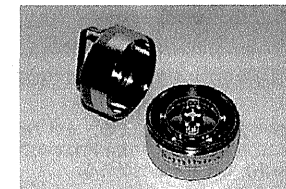
温度、気圧、無菌性などがバリデートされている専用の搬送容器の開発や、搬送担当者の教育訓練も必要。

細胞や組織の品質評価方法の開発

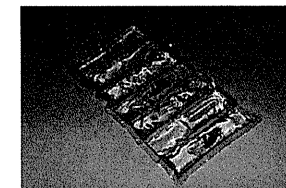
- 医薬品などの安全性や品質の評価は、日本薬局方に記載された方法で実施することが原則となっている。
 - 日本薬局方に記載されていない方法を採用する場合には、その方法が「感度」や「特異性」において日本薬局方に記載されている方法と同等かそれ以上であることを事前に評価（バリデート）しておく必要がある。
- ◎ 細胞や組織の安全性や品質を評価する方法は、ほとんど確立されていない。
 - ◎ 細胞や組織は複雑なマトリックスをもっており、感染性のある病原体を高感度に検出するのは困難である。
 - ◎ 原料となる細胞や組織には個体差があり、コントロールが難しい。

細胞や組織の新たな品質評価法を開発し標準化する必要がある

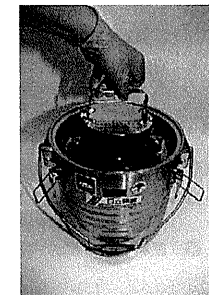
細胞搬送容器の開発



気密性が高く無菌性に配慮した内容器



長時間、任意の温度を維持できる保冷剤



京都大学が企業と共同開発をした専用の細胞搬送容器。

CPC運用に関連する情報元

- > 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/>

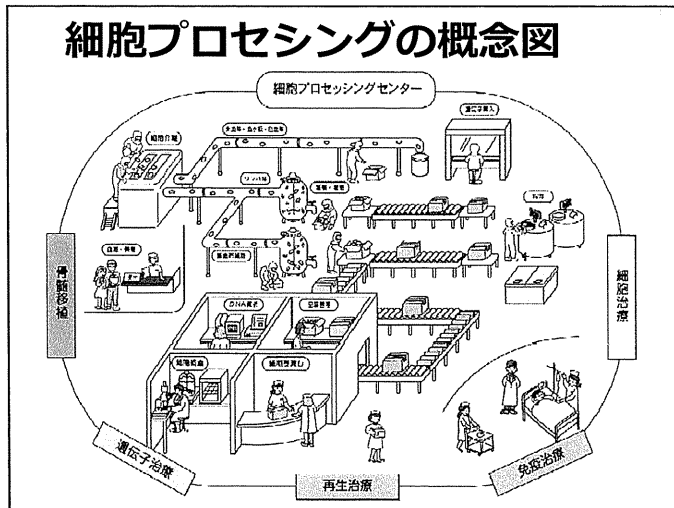
- > 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/>

- > 日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICHガイドライン)
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

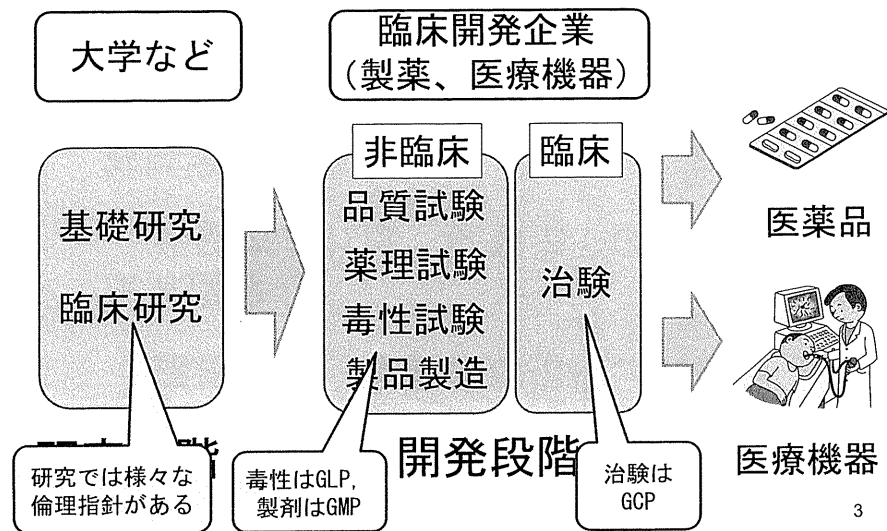
- > 第十五改正 日本薬局方 (JP 15)
<http://jpdb.nihs.go.jp/jp15/>

- > 京都大学医学部附属病院 分子細胞治療センター
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ccmt/>
 リンク・資料集
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ccmt/links.html>

細胞プロセッシングの概念図



オーソドックスな臨床開発の流れ



京大医探索セ開

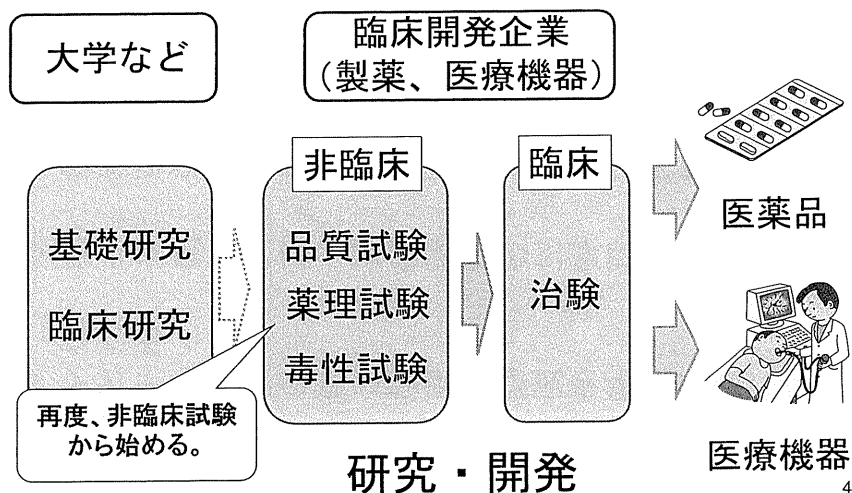
治験、臨床研究に関わる規制について

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

オーソドックスな臨床開発の流れ (実際は・・・)



京大医探索セ開

本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して
2. 探索医療センターの活動

京大医探索セ開

2

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。

まずは、しっかりとした臨床試験を実施することが重要！

京大医探索セブン

7

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

京大医探索セブン

5

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

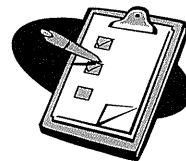
治験であれば、薬事法やGCP

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



京大医探索セブン

8

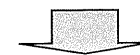
なぜ臨床研究がデータとなりえないのか？

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？



京大医探索セブン

6

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)

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。



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。」

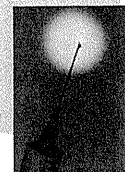
薬事法第80条の2 第2項 (治験の取扱い)

「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

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..

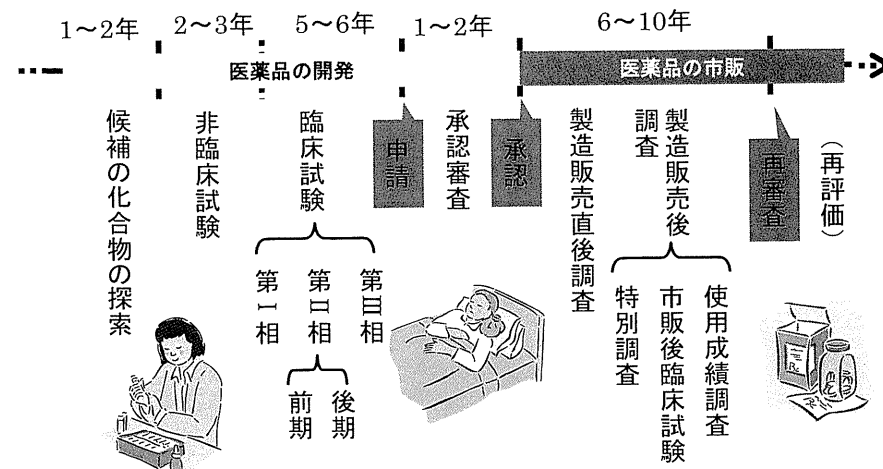
GLPとは

- 「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。
- 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。
- ヒトに初めて治験薬が投与される際に、このデータの結果が重要となる。
- 申請に際しては証拠確認（GLP適合性調査）が行われる。

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)

15

医薬品の開発から市販まで



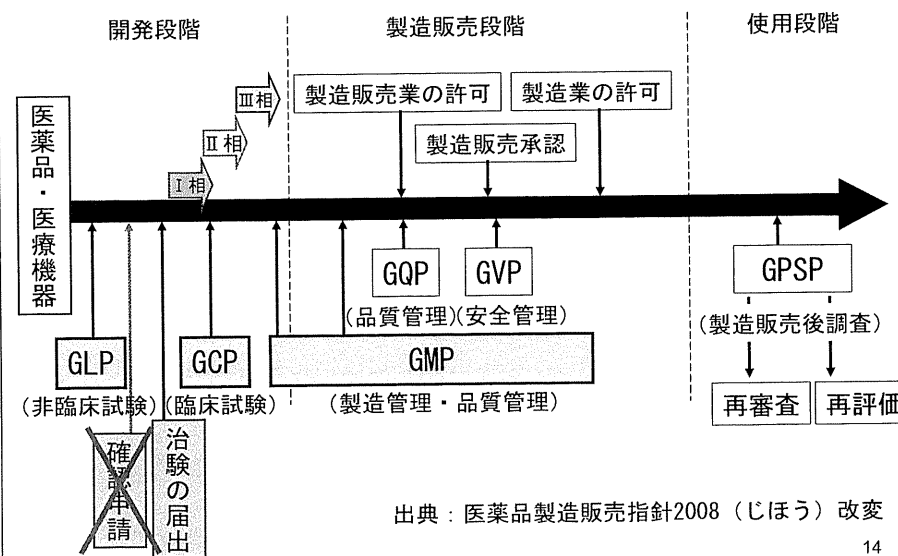
13

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。
- 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。

16

GXPシリーズについて



出典：医薬品製造販売指針2008（じほう）改変

14

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、実施に関する詳細な取り決め（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）

京大医探索七間

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））

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）

京大医探索七間

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（治験薬GMP）（H20.8.31 薬発第480号）

京大医探索七間

治験薬GMP	医薬品GMP
治験薬の製造	承認後の医薬品の製造
<p>通知による行政指導</p> <p>治験薬の製造管理及び品質管理基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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 <p>治験薬の製造施設の構造設備基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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 	<p>承認時の確認・製造業の許可要件</p> <p>医薬品の製造管理及び品質管理基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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 <p>医薬品の製造施設の構造設備基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ●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

京大医探索七間

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！

薬事戦略相談

23

治験計画届出に必要な書類

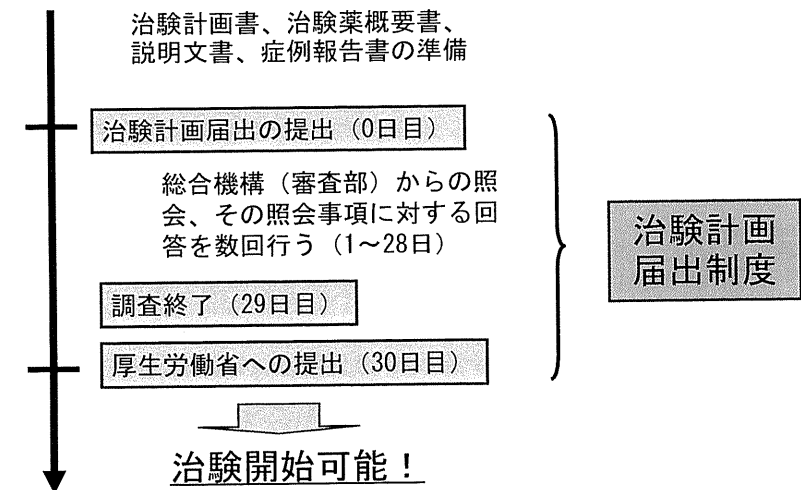
- ・ 治験をするに至った科学的根拠
当該薬物が、既存治療に比べどのような利点があるのか？
- ・ 治験実施計画書
ヒトに初めて投与されることから、被験者への安全性への裨領が十分なされているか？
無理な試験計画になっていないか？
- ・ 同意説明文書
被験者への説明に過不足はないか？
- ・ 治験薬/治験機器概要書
非臨床試験にて十分な毒性試験を行っているか？（GLP基準か否か）
海外での使用経験は？
- ・ 症例報告書（CRF）

21

- ・ 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）

24

治験開始までの流れ



22

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)

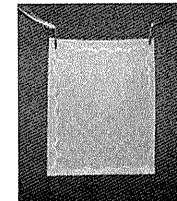
臨床研究の実施の可否は、倫理委員会による承認であり、厚労省などへの届出は不要

細胞・組織加工製品承認審査の例（1）

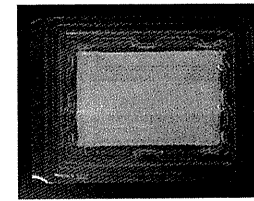
～自家培養表皮ジェイスの場合～

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

96

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_25.pdf
京大医探索セブ

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_26.pdf
京大医探索セブ

ヒト幹細胞臨床研究は

- ▶ ヒト幹細胞臨床研究は臓器機能再生等を通じた新たな医療技術の普及のための制度である。
- ▶ 品質の担保された幹細胞を製造できる施設が必須である。
- ▶ 実施計画書の作成が必須である。
- ▶ 医療機関の倫理委員会だけでなく厚生労働省での審査（届出）が必要である。
- ▶ 研究段階の位置づけであり、出口は未定。

「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

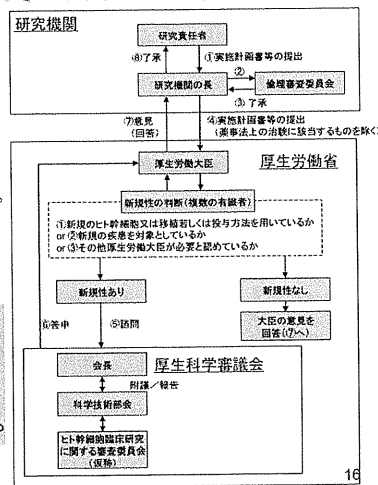
出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料（PMDA主催、2009年8月24日）
29

ヒト幹細胞臨床研究の審査

研究責任者は実験計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

研究機関の長は、まず倫理審査委員会等の意見を聞き、次いで厚生労働大臣の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等を決定する。

厚生科学審議会科学技術部会において、「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」の設置が了承された(平成18年7月27日)。



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）

臨床研究に関する規制・指針 ～細胞・組織の関係～

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行について
(平成18年研発第0703003号)
厚生労働省医政局へ届出が義務付け
- ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針
(平成13年文部科学省告示第155号、平成19年改正)

京都大学医学研究科・医学部及び附属病院 医の倫理委員会
<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/rinnriinkai/rinriindex.htm>

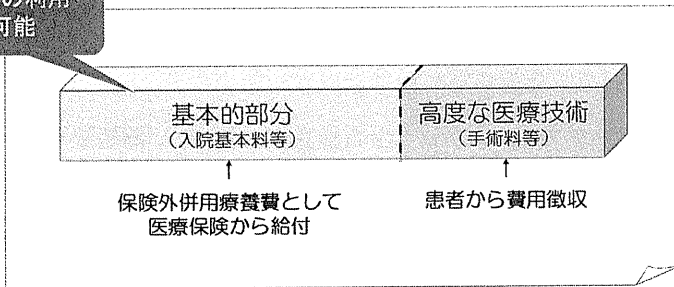
先進医療の仕組み

先進医療

「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」

健康保険法等の一部を改正する法律（平成18年法律第83号）

保険の利用
可能



出典：第1回高度医療評価会議 資料3-2（2008年5月28日）

35

臨床研究に関する規制・指針 ～届出制度の関係～

- ・ 先進医療に係る届出等の取扱いについて
(平成17年6月30日付け保医発第0630002号 厚生労働省保険局医療課長通知)
- ・ 高度医療評価に係る申請などの取扱い及び実施上の留意事項について
(平成20年3月31日付け医政発第0331022号 厚生労働省医政局長通知) (平成21年3月31日付け 改訂)

先進医療と高度医療は、倫理委員会にて承認後、厚労省へ申請し、専門委員会にて承認後に実施可能

33

しかし、先進医療では・・・

- 先進医療は医療技術普及のための制度であり、既承認の医薬品や医療機器を使用することが条件である。
- 新しい医療技術には、未承認の医薬品などが必要となる場合がある。
- 未承認薬など治験をするにも医療技術が一般化していなければ評価できない。

新たな制度が必要！

36

先進医療は

- 先進医療は医療技術普及のための制度である。
- 健康保険との併用が可能である（混合診療）。
- これまでの実績（実施医療機関での症例実績やメカニズムを記した論文など）をもとに申請。
- 先進医療委員会にて審査・承認される。
- 症例数が集積され、有効であれば保険医療化される（医療技術の出口の一つ）。
- 管轄は厚生労働省保険局である。

34

保険外併用療養における高度医療の位置づけ

医薬品・医療機器の使用を伴う先進医療

薬事法の承認・認証、適応

あるもの

ないもの

第2項先進医療
(= 従来の先進医療)

第3項先進医療
(= 高度医療)

保険外併用療養においては、どちらも「先進医療」として取扱う。

※ 先進医療の第1項は、「先進医療に係る基本的な考え方」

出典：第1回高度医療評価会議 資料3-2 (2008年5月28日)

先進医療と高度医療評価との違いのまとめ

	先進医療	高度医療評価
使用する医薬品・医療機器の承認の有無	有	無
申請者・実施医療機関	病院・診療所など	特定機能病院など
申請書類	先進医療にかかる届出	高度医療の申請、プロトコル
規制側の審議会	先進医療専門家会議	高度医療評価会議 先進医療専門家会議
出口	医療が普及し、ある程度の症例数の結果が得られれば、保険医療化となる。	試験なので、試験終了後、評価会議などで結果を審議。良い結果であれば、 <u>医療技術のみ保険医療化</u> となる。

高度医療では使用した医薬品・医療機器は未承認のまま

(1) 平成20年3月25日 (火)



創刊33年10月17日第三種郵便物許可

第12482号



©じほう2008
読者断続

発行所 株式会社じほう
〒101-8221 東京都千代田区一ツ橋2-6-3 一ツ橋ビル
編集 TEL 03(2625)8552 FAX 03(2625)7702
営業 TEL 03(2625)7700 FAX 03(2625)7701
編集 TEL 03(2625)7600 FAX 03(2625)7701
支店 大阪府中央区東船場 2-3-7 7-F 23-北浜ビル
〒541-0045 TEL 06(623)17051 FAX 06(622)75404
送料別
3月 24,990円(税込送料別) 送料別
6月 46,410円(税込送料別) 送料別
送料別
00180-8-9004800 月刊生・日刊生(日刊)
ホームページ http://www.jiho.co.jp/

未承認薬使用の技術も併用可

厚生労働省 「高度医療評価制度」 来月創設

厚生労働省は来月から、薬事法で未承認、適応外の医薬品や医療機器を用いる先進医療技術(高度医療)について、一定の条件下で保険診療との併用を認める。「高度医療評価制度」をスタートさせる。来月から医療機関からの申請受け付けを開始。医療局に新設する「高度医療評価会議」などで承認された後、先進医療の評価制度の対象とする。申請受け付けから3カ月以内で審査する予定で、早ければ7月にも一部の技術について保険診療との併用が認められる見通しだ。

現在の先進医療は、有効性や安全性の観点などが、薬事法上の未承認、適応外の医薬品などを用いた技術は対象としていない。ただ、旧高度先進医療の未承認、適応外の医薬品などを用いた医療技術15件は、臨床的な使用確認試験(先行承認)を経て先進医療の対象として認められる。24日に最終会を開いた厚労省の「臨床的な使用確認試験に関する検討会」は、15件すべてについて使用確認試験の実施を了承。引き続き保険診療との併用が可能となった。

一方、これら以外の未承認、適応外の医薬品などを用いた技術を先進医療の対象とする仕組みはなく、すべて患者の自己負担となっている。規制改革会議が第2次答申で改善を求めたことを受け、同省は高度医療評価制度を設ける。同制度は、使用確認試験と同様、未承認、適応外使用の医薬品などを含む先進医療技術の実施を「試験」として、企業主導治療や医師主導治療が行われる場合は対象としない。

実施医療機関の要件としては、緊急時に対応できる体制や医療安全対策に必要な体制、臨床研究指針に適合した体制などを要することを求める。厚労省は、同制度の対象に、特定機能病院など150施設程度を想定している。

新設する評価会議は、使用確認試験検討会の委員など15~20人程度で構成する見通し。申請の具体的手続きは今年末に通知を示す。

高度医療評価制度の概要

目的:

医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認などを得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できるとし、薬事法上の承認申請などに繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る。

対象となる医療技術:

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用を伴う医療技術

国内開発のダブルスタンダード

薬事法下でない臨床試験
(いわゆる「臨床試験」)

「臨床試験に関する倫理
指針」等に従う。

倫理委員会の承認を得られれば、実
施可能である。

規制当局に対し、治験届出書の提出が
不要。

副作用報告の義務がある

承認申請の資料とはなり得ない。

◇医師による自主臨床試験

ヒト幹細胞臨床研究、
先進医療、高度医療も入る

薬事法下での臨床試験
(いわゆる「治験」)

「薬事法」に従う

治験審査委員会による承認が必要。

規制当局に対し、治験届出書の提出が
必要。(規制当局の管理下)

副作用報告の義務がある

承認申請の資料となる。

◇企業主導治験

◇医師主導治験

厳格な法的規制!

先進医療や高度医療は薬事申請がない!

薬事法に基づいたものではない

治験は医薬品や医療機器の承認のための試験
であり、医療技術はモノではないので治験に
とは異なる。技術の保険医療化は→先進医療
(高度医療)

- ◆ 健康保険との併用が可能
- ◆ 既に実績のある医療技術を対象
- ◆ 医療機関の長による実施許可
- ◆ 症例数や使用実績により、保険医療
として認可

臨床研究の出口として、治験を経ずに保険医療化
の可能性がある

国内開発のダブルスタンダード が存在する長所と短所

長所

1. 臨床応用に関して、治験の煩雑な手続きがなく、倫理委員会の承認があれば、臨床研究が可能である。
2. 少数でのPOCの確認が可能である。
3. 試験開始までに、マンパワーや時間を治験に比べ要しない。

など

短所

1. 臨床研究を行っても、治験の申請資料にはならない。
2. 臨床研究に対する責任範囲
3. 混合診療の問題

など

臨床研究のまとめ

	臨床研究 疫学研究	ヒト幹細胞 臨床研究	先進医療	高度医療	治験
従う法律等	倫理指針	ヒト幹指針	倫理指針	倫理指針	薬事法、GCP
審査	倫理委員会	倫理委員会 厚生労働省	倫理委員会 厚生労働省	倫理委員会 厚生労働省	IRB
承認	医療機関の 長	医療機関の 長 厚生労働省 (医政局)	医療機関の 長 厚生労働省 (保険局)	医療機関の 長 厚生労働省 (医政局)	IRB 医療機関の 長
未承認薬・ 未承認機器	不可(可?)	不可	不可	可	可
健保の併用	不可	不可	可	可	可
出口	有効・無効 の見極め	未定 企業治験	保険医療化	未承認薬の 治験が必要	承認申請 市販
その他	もっとも多い 臨床研究 モノと技術	ヒト幹細胞を 用いた技術 Pilot試験	一般医療に 近い技術	未承認薬な どを用いた 技術	モノの開発