

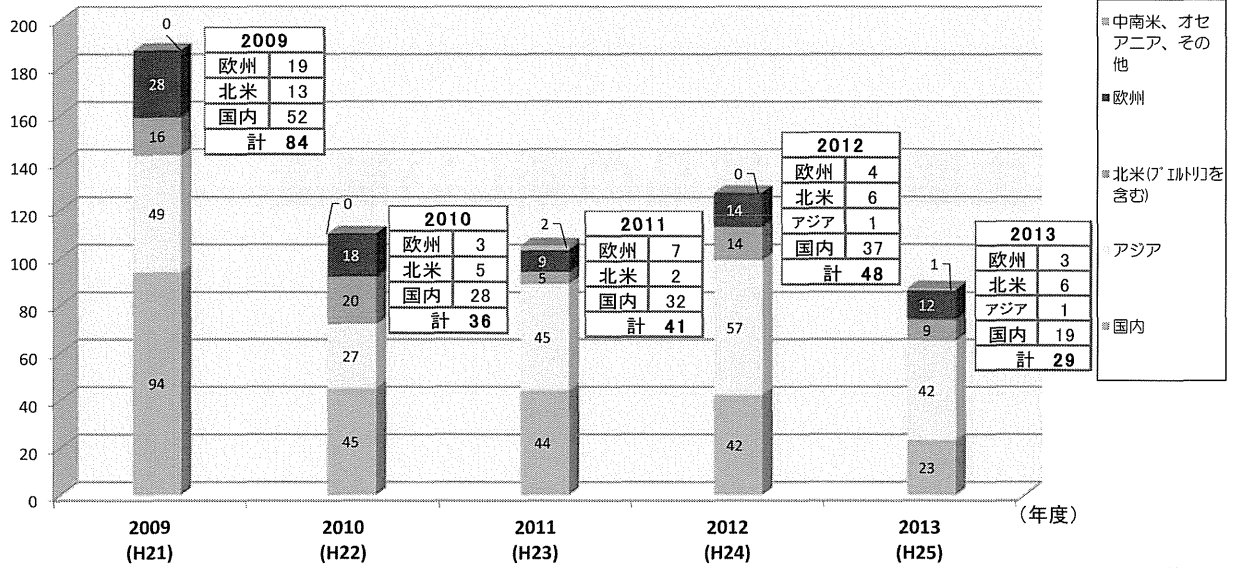
医薬品GMP実地調査件数～生物学的製剤等製造所の実績～

過去5年間のGMP実地調査推移と生物学的製剤等製造所調査数の内訳

【グラフ】2009～2013年度に実地調査を実施した製造所(実数)

(製造所数)

◆赤枠内は生物系製造所調査回数の内訳(立入・治験薬GMP含む)



13

薬事戦略相談実績(2012.9～2014.3)

分野	対面助言
再生医療等製品関係	7件 ー訪問による実地確認 4件(治験薬GMPへの適合性) ー書面による助言 1件(構造設備の配置の適格性)
医薬品関係	2件 ー書面による助言 2件(治験薬GMPの運用方法)

再生医療等製品の調査実績

☞ (医療機器として薬事承認) → QMS調査 2件

1. 自家培養表皮「ジェイス」(平成19年10月承認)
2. 自家培養軟骨「ジャック」(平成24年7月承認)

14

3. 再生医療等製品の新しい制度

15

再生医療の現状

現状として、国内で、薬事承認されたものが2件、治験中が7件、臨床研究が90件（平成26年2月現在）。また、創薬用の製品も販売されている

自由診療 (ルール無し)

民間クリニック等で、脂肪幹細胞を用いる豊胸手術やがんに対する細胞免疫療法などを実施。

自由診療のため、どのような治療が行われているか実態が不明

幹細胞投与後の死亡例や、無規制の日本へ海外から幹細胞を持ち込んで多数投与などの事例がある。

臨床研究 (ガイドライン)

大学病院等で、病気の解明や治療法開発を目的とし、幹細胞を投与する研究を実施。厚労省のガイドライン(大臣告示、法的根拠無し)に基づき、厚労大臣の審査を受けて実施。

【臨床研究中 90件】
体性幹細胞 及び iPS細胞 (H26.2現在)

- * ES細胞は国内未実施(海外4件)
- * iPS細胞は国内1件(海外0件)

製造販売 (薬事法)

製品としての販売を目的として2件承認

【薬事承認された製品: 2件】

【治験中: 7件】製品としての販売を目的として、ヒトを対象に実施する(臨床)試験(H26.1現在)

16

再生医療の政府の取り組み

期待が大きいですが、課題として、倫理性、安全性、迅速性の確保と研究費の更なる充実が求められる。

課題

<制度面>

(倫理性)

- ・ ES細胞は受精卵由来であることからの生命の萌芽に手を加えること。

(安全性)

- ・ がん化の可能性等人体に及ぼす未知の影響。
- ・ 元々の細胞や培養中の原材料に含まれていた細菌、ウイルスが他人に伝播するリスク。

(迅速性)

- ・ 医療での実用化が円滑に進まないとの現場の指摘。

<予算面>

- ・ 基礎研究から実用化に進むための研究費や創薬等研究への研究費の充実。

基礎研究から臨床段階までの切れ目のない一貫した支援・実用化の推進

再生医療の実現化プロジェクト(H15～)～再生医療の実現化ハイウェイ構想～

日本再興戦略(H25.6)

日本経済再生に向けた緊急経済対策 ～医療関連イノベーションの促進～

健康・医療戦略(H25.6) 等

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようするための施策の推進に関する法律
【再生医療推進法】(平成25年5月10日公布)

17

今後の再生医療の実用化を促進する制度的枠組みのイメージ

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようするための施策の推進に関する法律
【再生医療推進法】(平成25年5月10日公布)

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

自由診療 臨床研究

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

【再生医療等安全性確保法】

(平成25年11月27日公布)

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新設。

製造販売

薬事法改正

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

【医薬品医療機器等法】

(平成25年11月27日公布)

“再生医療等製品”を新たに定義し、特性を踏まえた承認・許可制度を新設。

* 第8回 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変

18

4. 医薬品医療機器等法における 製造管理・品質管理の制度について

19

医薬品医療機器等法の概要（平成25年法律第84号）

医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設、医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の所要の措置を講ずる。

I 法律の概要

- 1 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化
- 2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
- 3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築
- 4 その他

薬事法の題名を「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（“医薬品医療機器等法”）に改めるほか、所要の改正を行う。

II 施行期日

公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日
（公布日：平成25年11月27日）

* 第8回 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変

20

3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

改正の背景

- iPS細胞等による再生医療は、革新的な医療として実用化に向けた国民の期待が高い。一方で、安全面などの課題が存在。
- このため、再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう、その特性（※）を踏まえた制度等を設けることが必要。

※ 再生医療等製品の主な特性

人の細胞等を用いることから個人差などを反映し、品質が不均一となること

【医薬品・医療機器と別個の定義付け】

- (1) 医薬品や医療機器とは別に「再生医療等製品」を新たに定義し、再生医療等製品の「章」を設ける。

＜再生医療等製品の範囲＞

- ・ 人の細胞に培養等の加工を施したものであって、①身体の構造・機能の再建・修復・形成や、②疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
- ・ 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

※これらはいずれも人の細胞等を用いることから、品質が不均一であり、有効性の予測が困難な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

* 2014年 ISPE 日本本部 年次大会 日本における再生医療等製品に関する新しい規制の創設について 厚生労働省医薬食品局血液対策課 野村 由美子 スライド改変

21

3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

【条件及び期限付承認制度の導入】

- (2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

※ 条件及び期限については、販売先を専門的な医師や設備を有する医療機関等に限定する条件や、原則として7年を超えない範囲内の期限を想定。また、承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して、再度承認申請を行うことが必要。

* 2014年 ISPE 日本本部 年次大会 日本における再生医療等製品に関する新しい規制の創設について 厚生労働省医薬食品局血液対策課 野村 由美子 スライド改変

22

3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

【安全対策等の整備】

- (3) 医師等は、製品の使用に当たって患者に対して適切な説明を行い、使用の同意を得よう努めるものとする。
- (4) 使用成績に関する調査、感染症定期報告や使用の対象者等に係る記録と保存など、市販後の安全対策を講じる。
 - ※ 厚生労働大臣が指定した再生医療等製品については、製造販売業者は長期に記録を保存するとともに、医療機関は使用の対象者等について記録・保存しなければならないこととする。
- (5) 再生医療等製品による健康被害について、副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象とする。（*独立行政法人医薬品医療機器総合機構法関係）

【その他の改正事項】

- (6) 製造所における製造管理又は品質管理の基準を作成し、品質・安全性等を確保する。
- (7) 業として人体から採血することは原則禁止されているが、再生医療等製品について、その製造業者や医療機関が人体から採取した血液を原料として、製品を製造することを可能とする。（*安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の改正）

4. 施行期日

公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日とする。

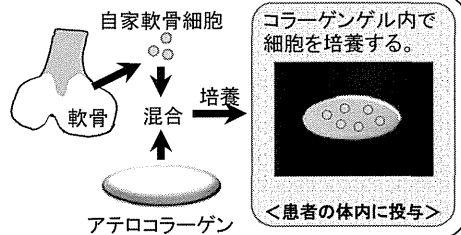
* 2014年 ISPE 日本本部 年次大会 日本における再生医療等製品に関する新しい規制の創設について 厚生労働省医薬食品局血液対策課 野村 由美子 スライド改変

再生医療等製品の例

組織工学製品

【細胞を使って身体の構造等の再建等を行う例：軟骨再生製品】

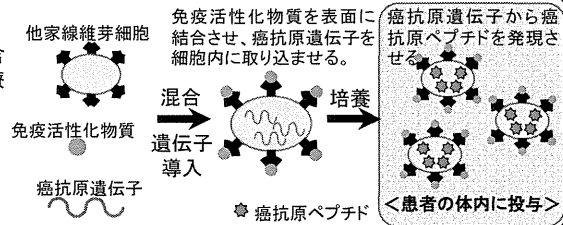
自家軟骨細胞を生体外のコラーゲンゲル中にて、培養した物。外傷等により欠損した軟骨部位に移植し、軟骨細胞-コラーゲンゲル等からなる軟骨様組織により、軟骨機能の修復が期待される。



細胞治療薬

【細胞を使って疾病の治療を行う例：癌免疫製品】

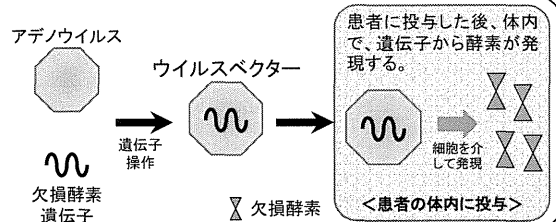
免疫細胞を活性化する物質及び癌抗原ペプチドを含む細胞により、癌免疫機能を増強させることで、癌治療効果が期待される。
※この製品では遺伝子導入も行っている。



遺伝子治療薬

【遺伝子治療の例：遺伝性疾患治療製品】

ウイルスに先天的に欠損した遺伝子（例えば、アデノシンデアミンナーゼ遺伝子など）を保持させ、患者に投与した後に、導入遺伝子が発現することで、遺伝性疾患の治療効果が期待される。

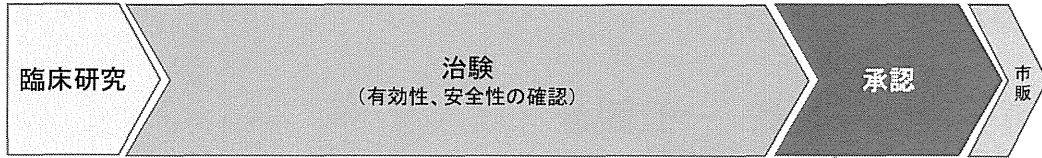


再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞

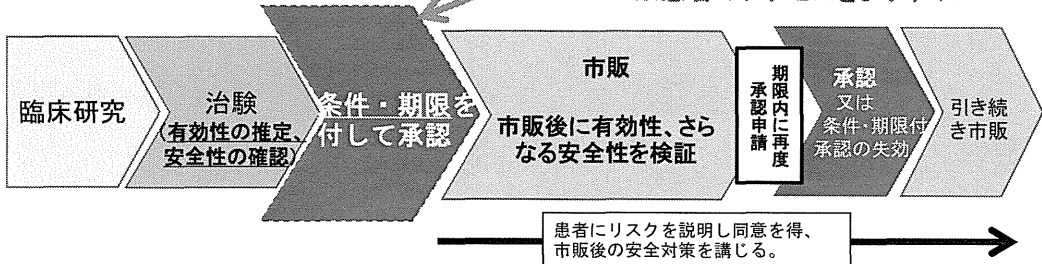
人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※患者のアクセスをより早く！



・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
 ・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

25

* 第8回 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変

医薬品医療機器法の政省令・通知(11月施行予定)

政省令等 分類		スケジュール
政令	薬事法施行令 : 再生医療等製品を医薬品、医療機器と区別して新規に定義	H26/4/30 - 5/29 パブリックコメント(PC) 募集
省令	薬事法施行規則 : 再生医療等製品の製造販売業の許可の申請 再生医療等製品の製造業の許可申請 再生医療等製品の承認申請 再生医療等製品の適合性調査申請 等々	6月 公布 予定
	薬局等構造設備規則	
	品質管理の基準に関する省令(GQP省令)	
	製造管理及び品質管理の基準に関する省令(仮称:GCTP省令)	
	臨床試験の実施の基準に関する省令	
	安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令	
	製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令	
厚生労働省医薬食品局長通知	GLP,GCP,GPSP,GQP,GCTP, 薬局等構造設備規則、承認申請 等	省令と同時に公布予定
厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知	薬局等構造設備規則・GCTP 等	8月PC予定
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	承認申請 等	随時通知

26

薬局等構造設備規則

[製造業の許可の区分]

1. 再生医療等製品 一般区分

再生医療等製品の製造を行う施設

2. 再生医療等製品 包装等区分

密封された再生医療等製品の包装・表示・保管(試験検査を含む)のみを行う施設

[概要]

製造所—作業所—作業等管理区域—作業室—清浄度管理区域—無菌操作等区域から成る。

- * 原料となる採取細胞・組織から培養加工した細胞組織そのものが製品となり、滅菌のプロセスを組み入れることできない場合、製造工程の始めから無菌操作が必要となる。

27

GCTP (仮称) 省令 (パブコメ版) のポイント

項目	概要
1. 品質リスクマネジメント 第4条	<p>製造管理・品質管理を行うにあたって、品質リスクマネジメントの活用を考慮することを規定。</p> <p>製品や工程の品質特性及び工程パラメータをランク付けする場合や、逸脱、OOS、苦情及び回収等発生時の原因調査及び是正予防措置の実施、変更管理並びにバリデーションやベリフィケーション実施時のリスク評価などが該当する。(GMP事例集0-11参照)</p> <p>対象となる事象に対して、どのような品質リスクが想定されるのか、それに対してどのような対応を行うべきか、その後、実施した対応の有効性について評価し、必要に応じて更なる改善のための対応を行うことが必要。</p>

28

GCTP (仮称) 省令 (パブコメ版) のポイント

項目	概要
2. バリデーション又はベリフィケーション 第14条	<p>再生医療等製品の承認審査の特性を踏まえ、ベリフィケーションについて記載。</p> <p>ベリフィケーションは、プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程(例えばヒト(自己)細胞加工製品のような、倫理上の理由による検体の量的制限があるものなど..)に関し、あらかじめ特定した製品の品質に影響を及ぼす変動要因が、実生産において許容条件の範囲内にある等、製造手順等が期待される結果を与えたことを各ロット又は製造番号の製品ごとに確認し、文書化すること。</p> <p>ベリフィケーションの開始前には、次の点の評価することが重要。</p> <p>①製造設備機器の適格性評価(IQ,OQ,PQ) ②試験法の分析バリデーション ③製造設備機器等の洗浄バリデーション</p>

29

GCTP (仮称) 省令 (パブコメ版) のポイント

項目	概要
3. 製品の品質の照査 第15条	<p>製品品質を確保するための継続的な改善を図ることを目的として記載。</p> <p>製品の品質に関する結果、状況等について照査及び分析を行うことにより、原料や製品の規格・管理値の適切性を検証し、製品が適切に管理された状態で製造されているか(異常な傾向が現れていないか)、又は改善の余地があるかを定期的に確認すること。</p> <p>参考:平成26年6月13日付 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「厚生労働科学研究成果の配布について」 -製品品質の照査報告書記載例-</p>

30

GCTP(仮称)省令(パブコメ版)のポイント

項目	概要
4. 採取した細胞又は組織の輸送の経過の確認 第11条第24項 へ	再生医療等製品の特性を踏まえ、原料となる細胞又は組織の品質の劣化を防ぐことが重要であることから、採取機関から製造所の受入れまでの輸送の過程において、運搬容器や運搬手順(温度管理、輸送時間等)等のあらかじめ定めた条件を確保して輸送されたかを確認すること。

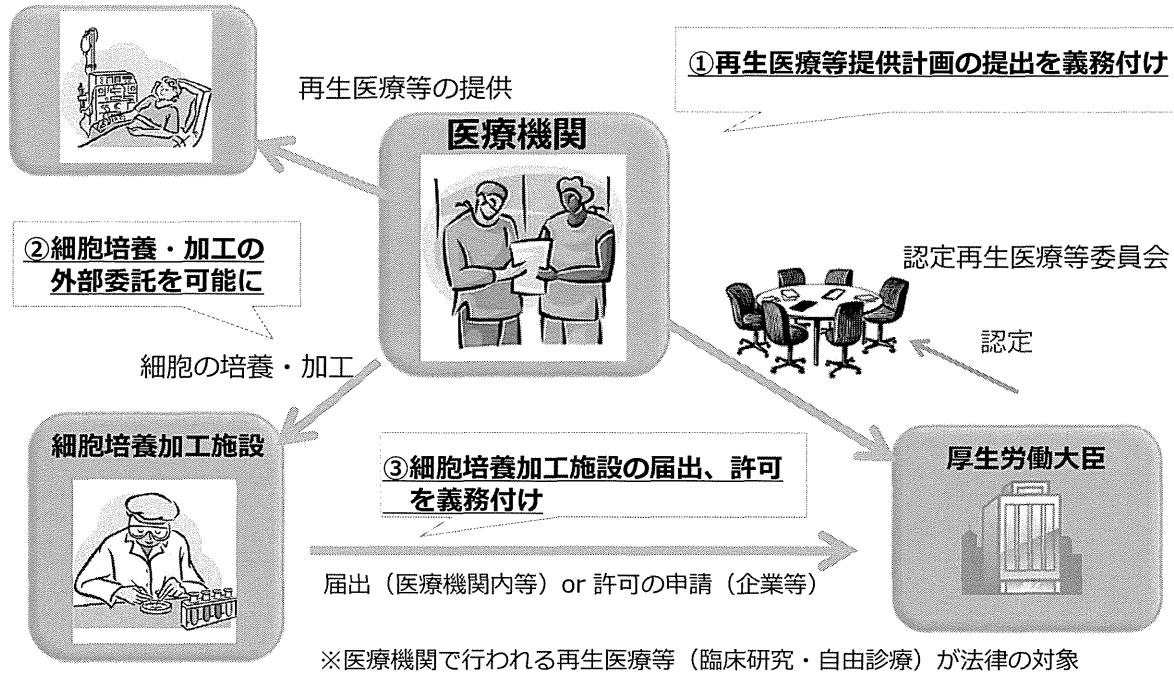
31

5. 再生医療等安全性確保法における 製造管理・品質管理の制度について

*スライド 33-38、41-42：平成26年 日本再生医療学会 再生医療等安全性確保法と医薬品医療機器等法～厚生労働省より～
厚生労働省 医政局 研究開発振興課 再生医療研究推進室 堀 裕行

32

再生医療等安全性確保法のイメージ図



33

再生医療等安全性確保法の適用対象（案）

○適用対象外の医療技術※

1) 造血幹細胞移植

造血幹細胞の機能に改変を加えない造血幹細胞移植
（骨髄移植、末梢血造血幹細胞移植、臍帯血移植）

2) 輸血

3) 生殖補助医療

4) 臓器移植

5) 組織移植

※1)～3)は政令で除外

4)、5)は「細胞加工物」を用いないため新法対象外

34

1～3種再生医療等技術の具体的イメージ



医療技術の分類	例
第1種 (高リスク)	加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植
第2種 (中リスク)	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法
第3種 (低リスク)	活性化自己リンパ球を用いたがん治療

35

医療機関の遵守事項①（再生医療等提供基準）

●再生医療等提供基準の遵守

【再生医療等提供基準の例】

- ・ 医療機関が有すべき人員・構造設備・施設に関する事項
- ・ 細胞の入手の方法・細胞加工物の製造及び品質管理方法に関する事項
- ・ インフォームドコンセントや個人情報の取扱いに関する事項
- ・ 健康被害の補償に関する事項

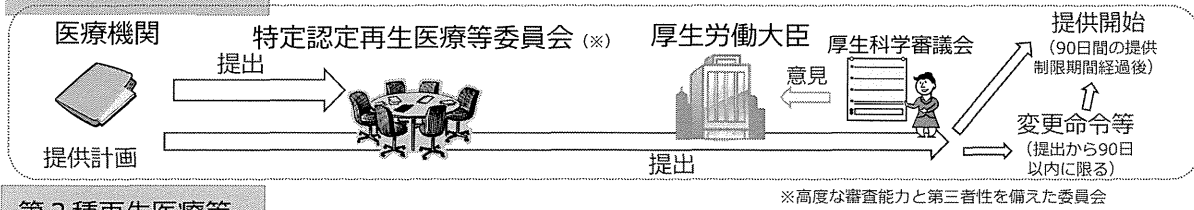
●再生医療提供基準に基づいた再生医療等提供計画の提出

- ・ 再生医療等を提供する医療機関は、再生医療等提供計画の
 - ① 作成
 - ② 認定再生医療等委員会へ提出し、意見を聴取
 - ③ 厚生労働大臣への提出 が必要。

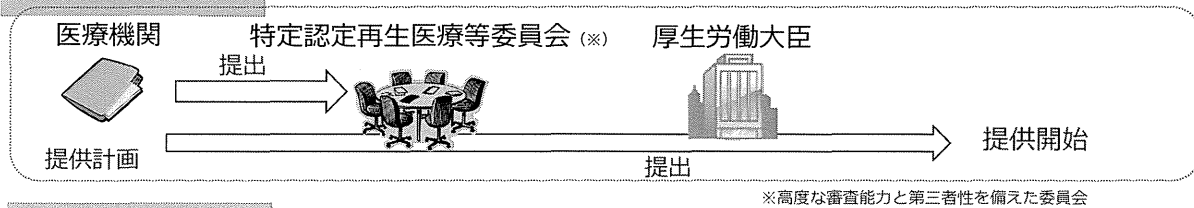
36

医療機関の遵守事項②（リスクに応じた手続き）

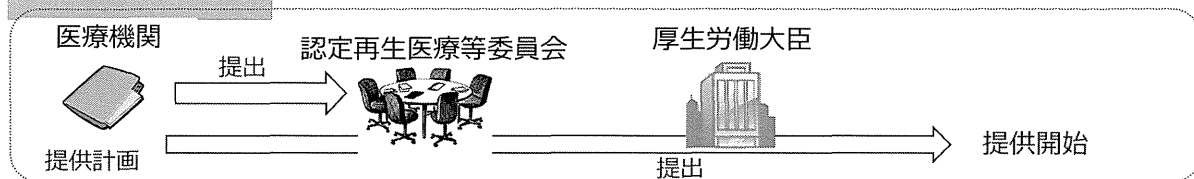
第1種再生医療等



第2種再生医療等



第3種再生医療等



37

細胞培養加工施設の遵守事項

●許可・届出の義務

細胞加工物の製造をする場合は、細胞培養加工施設ごとに許可・届出が必要

- ・ 医療機関内に加工施設がある場合等：届出
- ・ それ以外の場合（企業の工場等）：許可



●構造設備の基準・細胞培養加工についての遵守事項（案）

【構造設備基準の例】 ※今後厚生労働大臣が定める

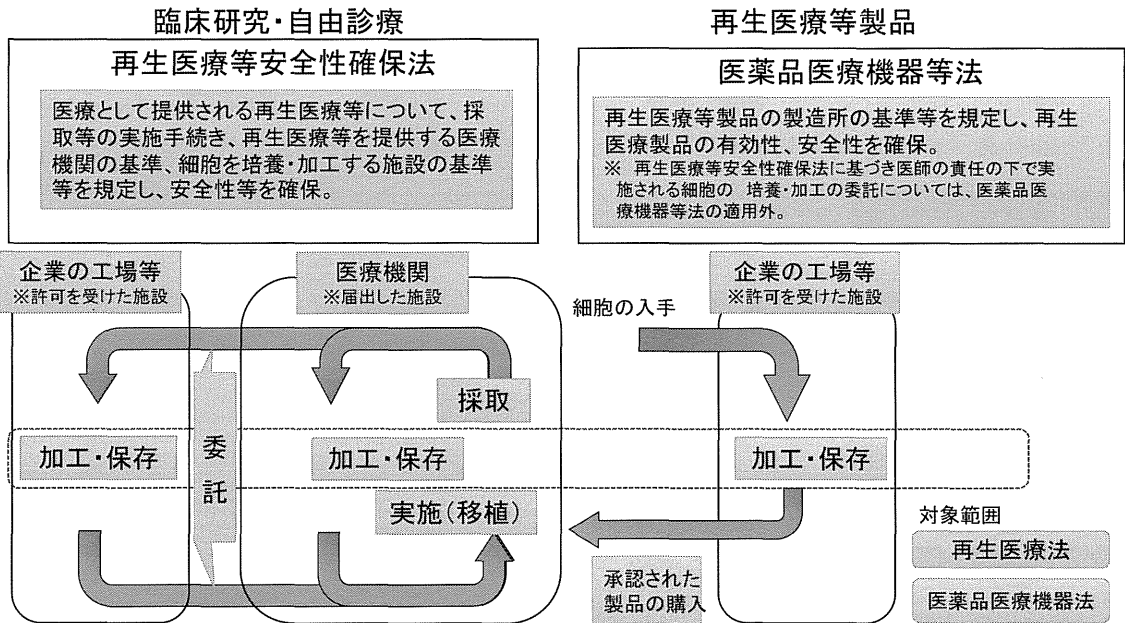
- ・ 設備について、適切な清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌されていること
- ・ 細胞加工物の種類等に応じ、微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること

【細胞培養加工についての遵守事項の例】 ※今後厚生労働大臣が定める

- ・ 細胞加工物の製造や管理の方法、試験検査の実施方法、輸送の方法など

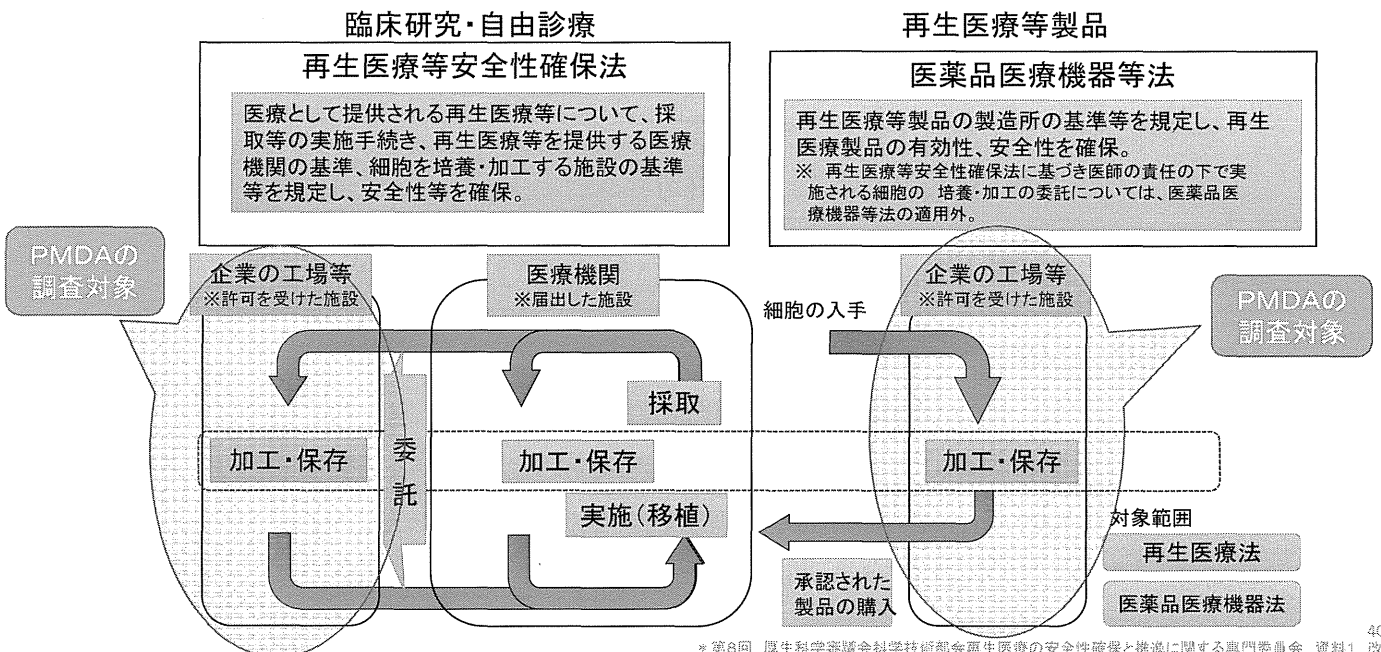
38

再生医療等安全性確保法による細胞培養加工の
外部委託(医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法)イメージ図



* 第8回 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変

再生医療等安全性確保法による細胞培養加工の
外部委託(医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法)イメージ図



* 第8回 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変

再生医療等安全性確保法の今後のスケジュール(1)

- 平成25年11月27日 法律の公布
- 平成26年6月5日～7月4日 政令に対するパブリックコメント募集
- 平成26年〇月頃 省令に対するパブリックコメント募集
- 平成26年〇月頃 政省令の公布
- 平成26年11月末頃 法律の施行

41

再生医療等安全性確保法の今後のスケジュール(2)

- 法施行前
法の施行前においても、再生医療等委員会の認定や細胞培養加工施設の許可を受けられる
- 法施行後
 - (1) 経過措置
 - ・ 現に再生医療等を提供している病院や診療所には、当該再生医療等の提供計画の提出についての規定は施行日から**1年間**は適用されない
 - ・ 現に特定細胞加工物を製造している施設は、施行日から**6ヶ月間**は許可等を受けずに、特定細胞培養加工物を製造できる
 - (2) 法の施行に伴い、「ヒト幹指針」は廃止

42

6. GMP調査等の指導事例

43

GMP調査等による指導事例

⚠ 本スライドで示す事例は、それぞれの製造所における管理の仕組みや製品特性等の背景を総合的に検討し、当局において品質の保証のために改善が必要であると判断した事項であり、これら全てが指導事項になるものではないことにご留意ください。

また、品質管理部の指導事項を基に一例を整理したものであるが、改善すべきコメントについては、個人の見解が含まれていることをご承知おき下さい。

44

再生医療等製品

1. 品質管理監督システム

① 治験薬GMP組織

- 必要な責任者が指定されていない。
変更管理責任者、逸脱管理責任者、教育訓練責任者等
- 必要な人数の人員が配置されていない。
- 品質部門が製造部門から独立性を持って活動していない。

② 変更管理

- 変更による品質への影響評価や、変更を実施するにあたって実施すべき事項が品質部門によって評価されていない。

45

再生医療等製品

③ 教育訓練

- GMPの教育訓練の不足。
品質システムについての理解が不十分。

④ 文書化

- 実際に実施している作業の手順書がない。
無菌操作に関わる作業、試験検査の手順等
→ 無菌的な操作等、人による動作で品質を確保していく
作業について、作業間での個人差の無いよう、ポイントを
文書化していくことが必要。(教育訓練にも関連する)

46

再生医療等製品

2. 製造指図書・記録書

- 指図 項目がない。
- 実測値を記載していない。
 - ロット毎の妥当性の評価、ロットを積み重ねて管理値の傾向分析ができない。
- 遡及するための、必要な記録が欠如している
 - 作業の状況を記録していないため、逸脱等の際に原因究明ができない。

47

再生医療等製品

3. バリデーション

①適格性評価(クウォリフィケーション)

- 分析バリデーションが行われていない
- コンピュータ化システムのバリデーションが行われていない
- PQが実施されていなかった。
 - －設備機器の稼働性能評価が実施されていない。
 - －操作パラメータの適格性を評価すべき工程についても実施されていない。

②プロセスシミュレーション

- 無菌操作の適格性について検証されていなかった。
- プロセスシミュレーションで行う無菌操作について、実際の製造の操作を反映した方法となっていなかった。

③再バリデーション

- 無菌操作区域で使用する器具等の、滅菌の定期的な再バリデーションが実施されていない。

48

再生医療等製品

4. ベリフィケーション

- ベリフィケーションの確認が、試験検査の結果のみである。
製造工程の管理項目の妥当性も評価する必要がある。

5. 無菌操作

- 安全キャビネット内の無菌操作の動作が、安全キャビネット外の気流を巻き込む動作となっていた。
- 安全キャビネット内に、滅菌していない器具を搬入している。
- 安全キャビネット内の物品の配置が適切でなく、操作している手や腕が培養容器の上を通ることにより、製品への層流を遮るため製品への汚染のリスクがあった。
- 培養容器を安全キャビネットと培養インキュベータを往来させる際の、微生物汚染リスクの低減対策が不十分であった。

49

再生医療等製品

6. 環境モニタリング

- 無菌操作エリアの作業時点の清浄度の確認がされていなかった。
- 無菌操作エリアでの環境菌が検出された際の、同定や設備の消毒の方法が定められていなかった。
- 無菌操作した全ての作業員の環境モニタリングが実施されていない。

7. バイオセーフティー

- ドナースクリーニング及び原料の検査で、ウイルス陰性等の血液、細胞しか受け入れないとのことから、血液等が飛散した場合の、消毒・不活化手順が定められていなかった。未知の感染に対する原料を扱うという観点から、緊急時の対応手順を設定しておくことが必要である。

50

再生医療等製品

8. 原料資材の管理

①生物由来原料

- ロット毎に確認が必要な原産国の確認がされていなかった。
生物由来原料に必要な記録の保管を供給業者が行うこととなっていたが、取り決めされていなかった。
(必要な情報の記録の特定、保管期間、保管の状況等、トレーサビリティが取れるような仕組みを確保する必要がある)

②供給業者の管理

- 無菌性の確保に関わる原料資材・生物由来原料について、受入の試験成績書のみでは確認できない品質保証(無菌性/ウイルス安全性)の適切性について、供給業者の管理状況を把握し評価することをしていなかった。

51

生物学的製剤等 (生物学的製剤に特有な事例を中心に)

1. 原料・資材の管理

- WCBの保管状況の不備
 - ・「保管無し」の表示をしたフリーザーに保管していた。
 - ・保管台帳が出納管理として適切な記載になっていない。
 - －保管していないWCBが記載されていた
 - －保管台帳に日付の記載がない
- 温度管理が必要な原料の輸送中の管理(温度のモニタリングや輸送時間)が確認されていない。
ex. WCB、ウイルスシードバンク、培養液への添加物 など
- 原料のバイオバーデンを評価していない。

52