

生物学的製剤等

2. バリデーション

- 充填ラインの設備稼働時の一方向気流が確保されているかの適格性評価がされていなかった。
- 洗浄バリデーションはリンス法の評価のみで、スワブ法による評価を実施していなかった。特にたんぱく製剤であることから、スワブ法での評価なしで洗浄方法が妥当であるかどうかの考察もされていなかった。
- 超遠心機の洗浄バリデーションを行っていなかった。
- 原液の冷蔵保管庫の温度分布の評価(PQ)がされておらず、日常モニタリングポイントが代表値であることが保証できない。

53

生物学的製剤等

3. 製造工程中の微生物汚染に対する処置

- 培養工程での微生物汚染の発生について、偶発的として十分な原因究明、是正措置、予防措置をとらなかったため、その後、複数ロットに及んで微生物汚染が発生していた。また、微生物汚染の発生ロット間に製造したロットには、微生物の増殖が見られなかったということから汚染がされていないと結論づけていた製品ロットがあったが、原因究明の調査が不十分な状況で、その妥当性の根拠も不十分であった。

→自社の工程のリスクアセスメントを適切に行っていない

54

生物学的製剤等

4. 製造工程

- 無菌ろ過前のバイオバーデンが評価されていない。
- 製造管理・品質管理に必要な手順化(規定と文書化)が不足している
 - クリーンベンチのHEPAフィルターの交換頻度or条件
 - 培養タンク、製剤の薬液調製タンク等のベントフィルターの完全性試験の頻度
 - ウイルス不活化試験が不適合であった場合の処置方法(施設・設備の消毒方法やその範囲、中間製品の処理方法等)
 - アイソレータの定期的な除染の頻度
 - DOセンサーのキャリブレーション
 - セルバンクの定期的な品質の確認頻度
 - シングルユースバッグの受入時の品質試験項目 等々

55

生物学的製剤等

5. 試験検査

- 外部試験検査機関への検体輸送は冷蔵管理としていたが、輸送時の温度管理の確認がされていない。
- OOS結果の原因が不明であった場合に、再試験が何回でも繰り返し実施可能な手順となっていた。
- 試験記録書に、試験結果のみを記載し、定められた試験条件で実施されたことを示す記録がされていなかった。
試薬のロットや試験の反応条件等の試験操作が手順通りであったことを記録し、試験結果の信頼性を確保する必要がある。

56

生物学的製剤等

6. 品質部門(QA)と責任者の適格性

- 逸脱について、適切な原因究明、是正措置、予防措置が取れていない。
 - 製造部門で発生した逸脱が品質部門に報告されていない。
製造所の職員にGMPに関する教育訓練が適切に実施されていないことの現れ。
 - 変更を承認するにあたって、品質への影響の評価が適切でない。
 - 変更のために必要な検討を、関係部署に指示できていない。
 - 文書管理が適切に管理できていない。
製造記録用紙の発行管理、最新版の管理（配布と回収）、
記録の保管管理（紛失防止の対策）、遡及可能な保管管理
 - 製造記録、試験記録の照査能力の不足
- 品質部門(QA)及び責任者の適格性に問題がある場合は、製造所全体の指導事項も多い。
- 適切な能力と人数の責任者及び品質部門(QA)を確保し、品質を保証するシステムを動かしていく必要がある。

57

各製造所において、より良い製造管理・品質管理を構築する上での考え方の一助になれば幸いである。



ご清聴ありがとうございました。

58

日本での再生医療分野の新たな規制の状況について

平成26年7月10日

(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA) 関西支部 調査課
品質管理部併任

鳴瀬 諒子

英国総領事館主催 英国 再生医療セミナー (大阪薬業年金会館)

1

本日の講演内容

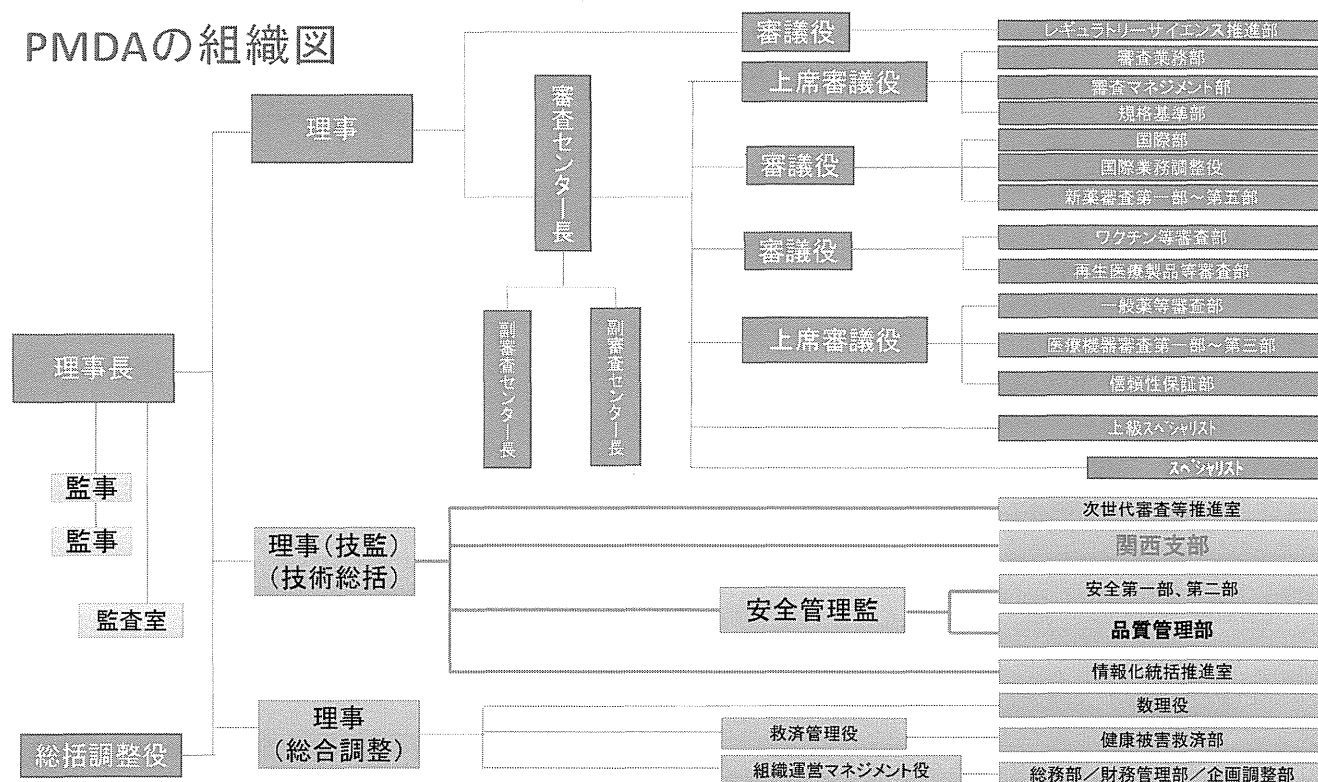
1. PMDAの組織、関西支部調査課について
2. 再生医療等製品の新しい制度について
3. 医薬品医療機器等法の制度について
4. 再生医療等安全性確保法の制度について

2

1. PMDAの組織、関西支部調査課について

3

PMDAの組織図



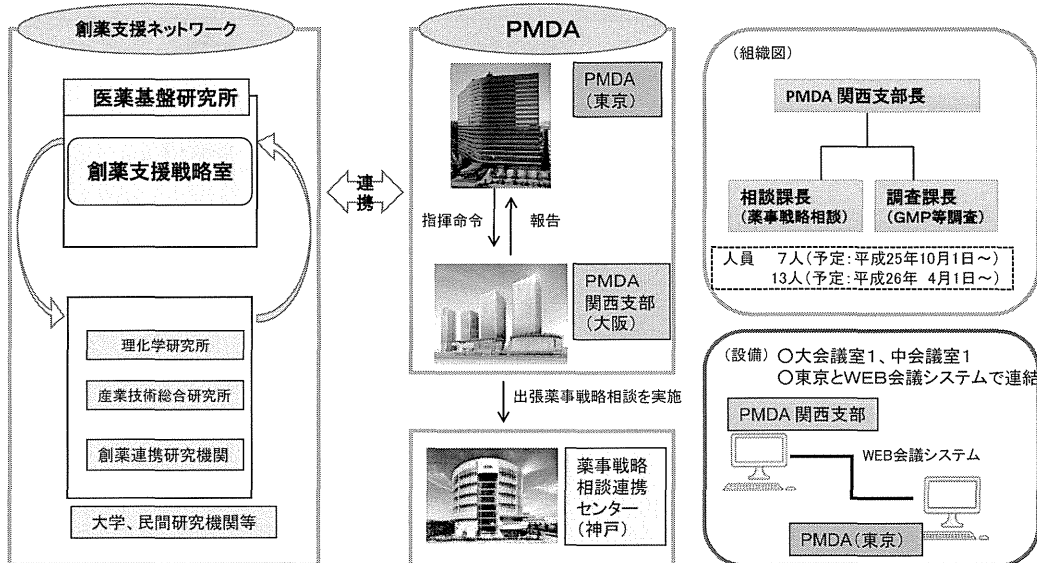
4

PMDA関西支部の設置について

【設置場所】 うめきた・グランフロント大阪ナレッジキャピタル 9F（大阪市北区大深町3-1）
「薬事戦略相談連携センター」（神戸市内のIMDA:国際医療開発センター内）においても出張薬事戦略相談を実施。

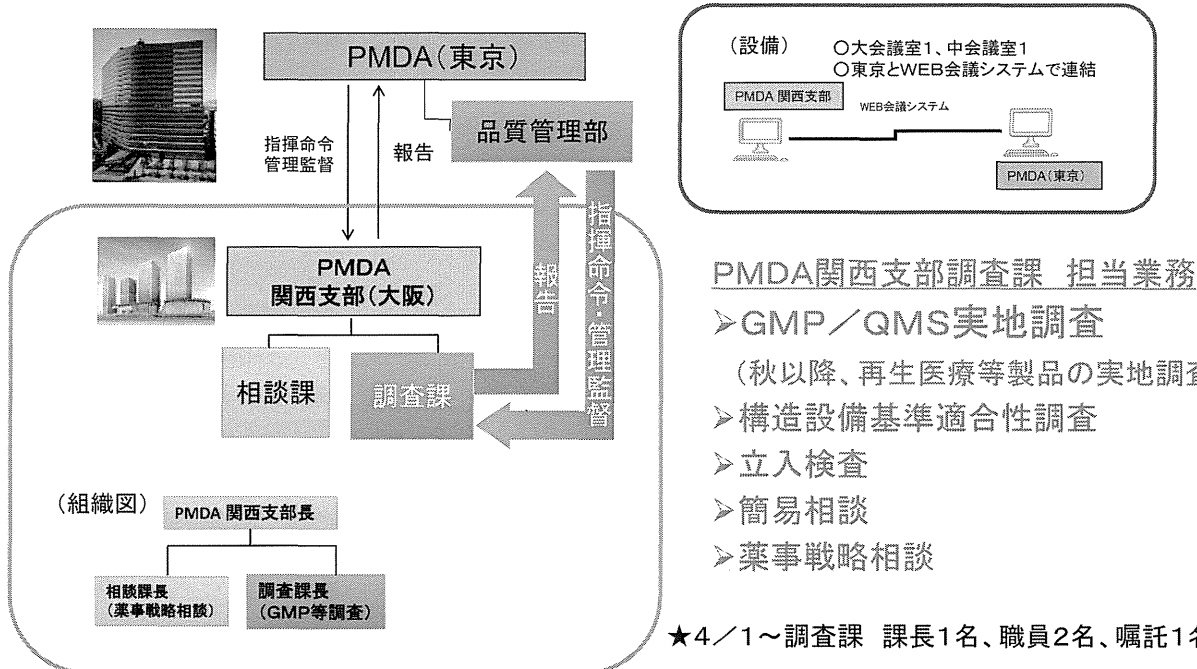
【設置時期】 平成25年10月1日

【実施業務】 ①薬事戦略相談（個別面談・事前面談。平成25年10月1日開始）
②GMP実地調査（平成26年4月1日開始予定）



5

関西支部調査課の設置（平成26年4月1日～）



6

関西支部 調査課の業務

➤GMP/QMS実地調査

東京の品質管理部の職員とチームを組んで実施
(秋降、再生医療等製品の実地調査も導入)

➤簡易相談

東京の品質管理部の指示に基づきチームを組んで実施
大阪での面談を希望される場合は、関西支部で面談も考慮

➤薬事戦略相談

東京の品質管理部の指示に基づきチームを組んで実施
対面助言は、東京で実施。

7

2. 再生医療等製品の新しい制度について

8

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93件（平成26年5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 93件】(H26.5現在)

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)

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

9

再生医療の政府の取り組み

期待が大きいが、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)

10

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

11

3. 医薬品医療機器等法の制度について

12

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

13

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

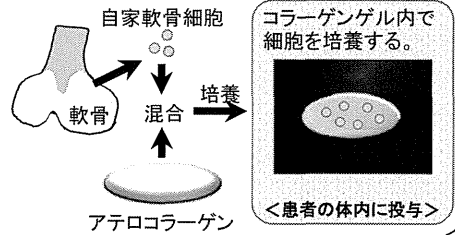
14

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】

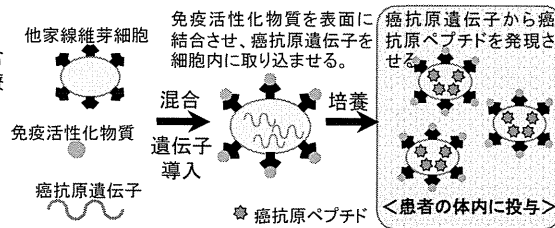
自家軟骨細胞を生体外のコラーゲンゲル中にて、培養した物。外傷等により欠損した軟骨部位に移植し、軟骨細胞-コラーゲンゲル等からなる軟骨様組織により、軟骨機能の修復が期待される。



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】

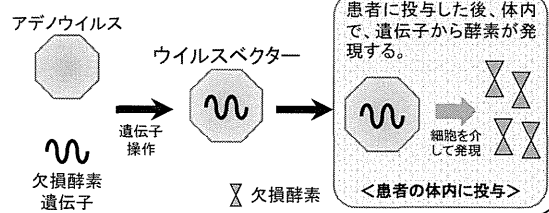
免疫細胞を活性化する物質及び癌抗原ペプチドを含む細胞により、癌免疫機能を増強させることで、癌治療効果が期待される。
※この製品では遺伝子導入も行っている。



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。



17

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

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、使用の同意を得る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

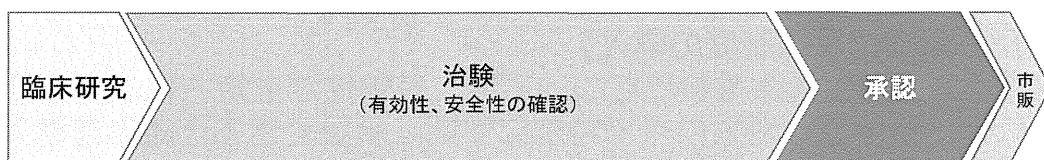
公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日とする。

* 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

再生医療等製品の实用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)

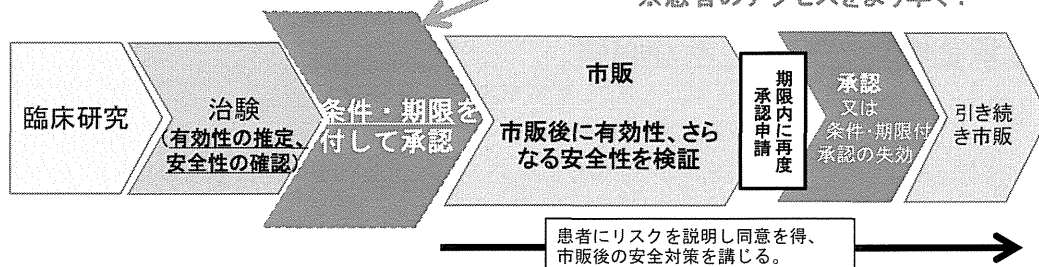
<再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>
 人の細胞を用いることから、個人差を反映して品質が不均一となるため、有効性を確認するためのデータの収集・評価に長時間を要する。

【従来の承認までの道筋】



【再生医療等製品の早期の实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。

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 | |
| 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 |

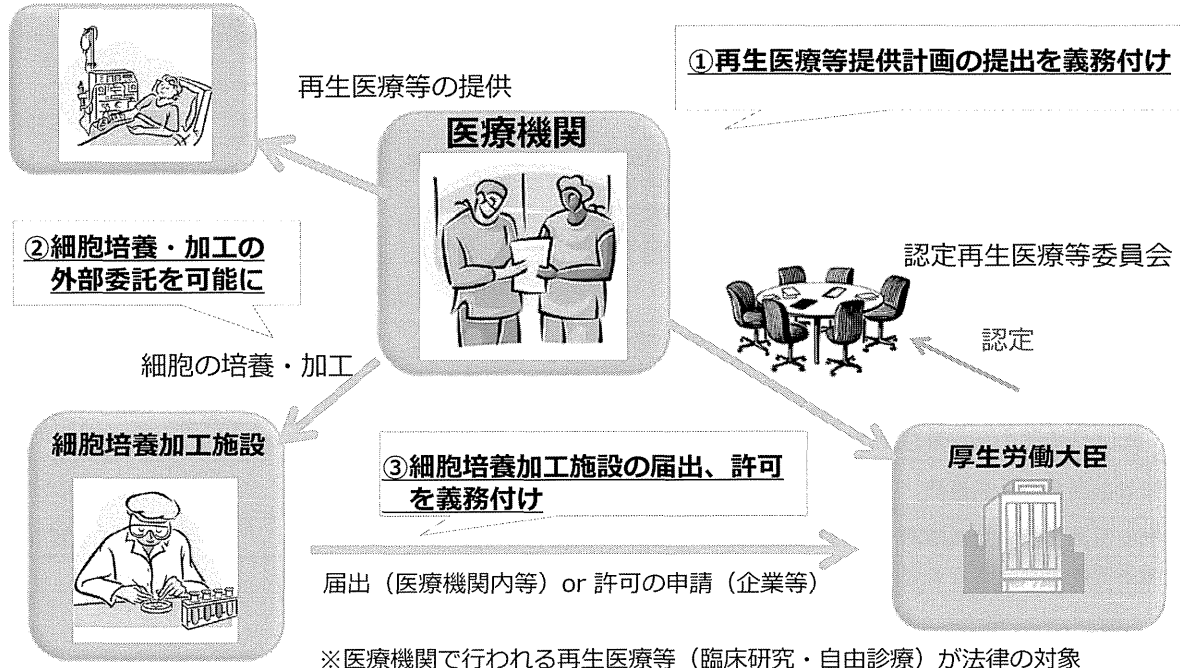
19

4. 再生医療等安全性確保法の制度について

*スライド 21-27、30-34 : 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

20

再生医療等安全性確保法のイメージ図



21

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

22

1～3種再生医療等技術の具体的なイメージ



| 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 |

23

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

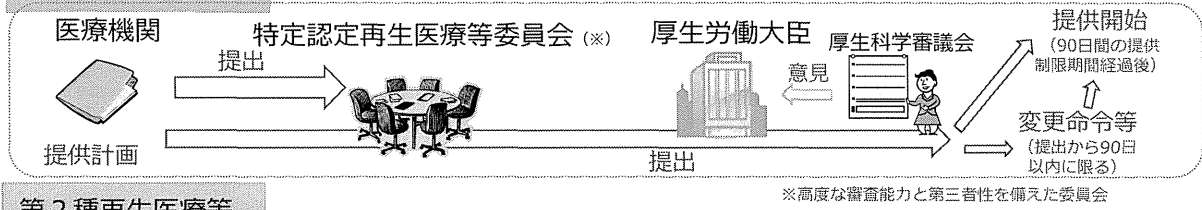
●再生医療提供基準に基づいた再生医療等提供計画の提出

- ・ 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。

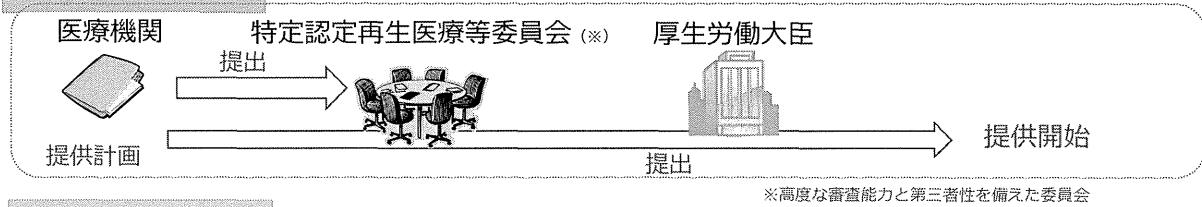
24

医療機関の遵守事項②（リスクに応じた手続き）

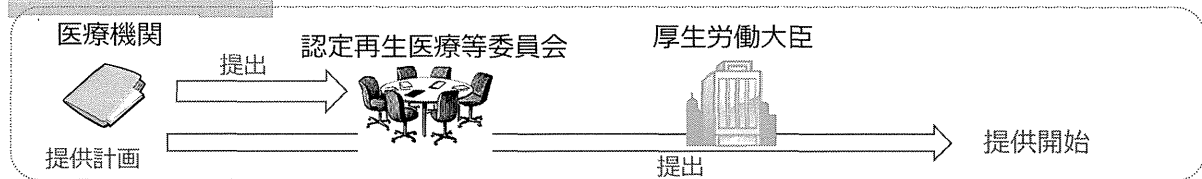
第1種再生医療等



第2種再生医療等



第3種再生医療等



25

認定再生医療等委員会

認定再生医療等委員会として医療機関が提供する再生医療等の審査を行うためには、一定の基準を満たした上で厚生労働大臣の認定が必要

【設置主体の例】医療機関、学会等

【基準の例】

- ・審査業務を適切に実施する能力を有する者から構成されること
(例：医師・法律の専門家等)
- ・公正な審査のための基準を満たし・適正な審査体制が整備されていること
(例：外部委員の割合が一定以上であること、情報の管理に関するルールを定めていること等)



| 種類 | 審査対象 | 特徴 |
|--------------|------------|------------------------------------|
| 特定認定再生医療等委員会 | 第一種 第二種 | ・高度な審査能力・第三者性を有する ・全国10～15か所を想定 |
| 認定再生医療等委員会 | 第三種のみ | ・適切な審査能力を有する |

26

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

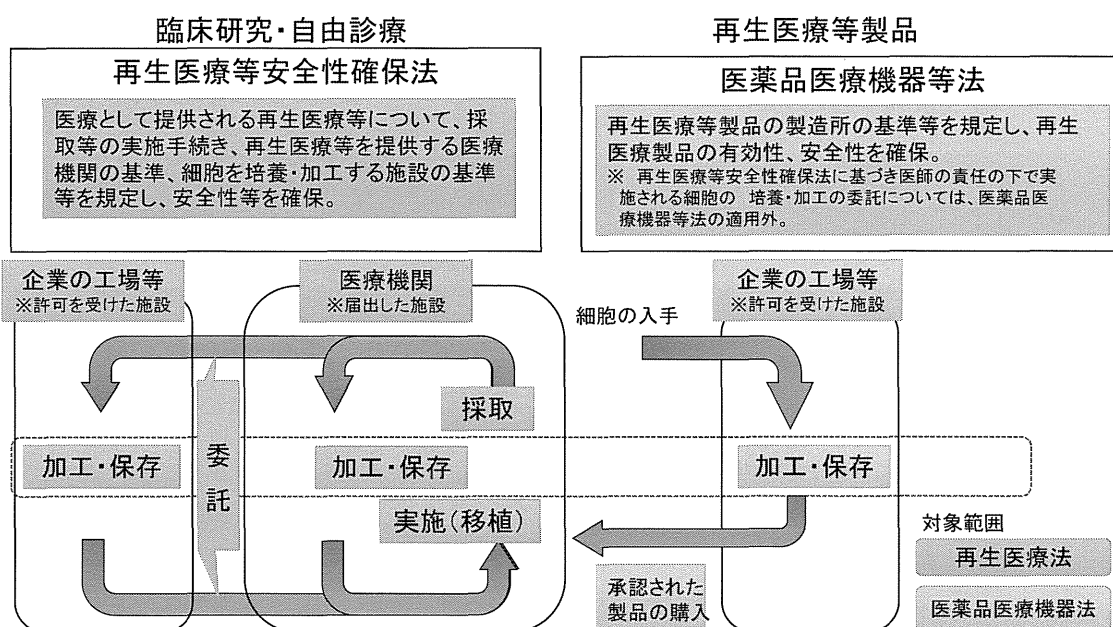
- ・ 設備について、適切な清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌されていること
- ・ 細胞加工物の種類等に応じ、微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること

【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

27

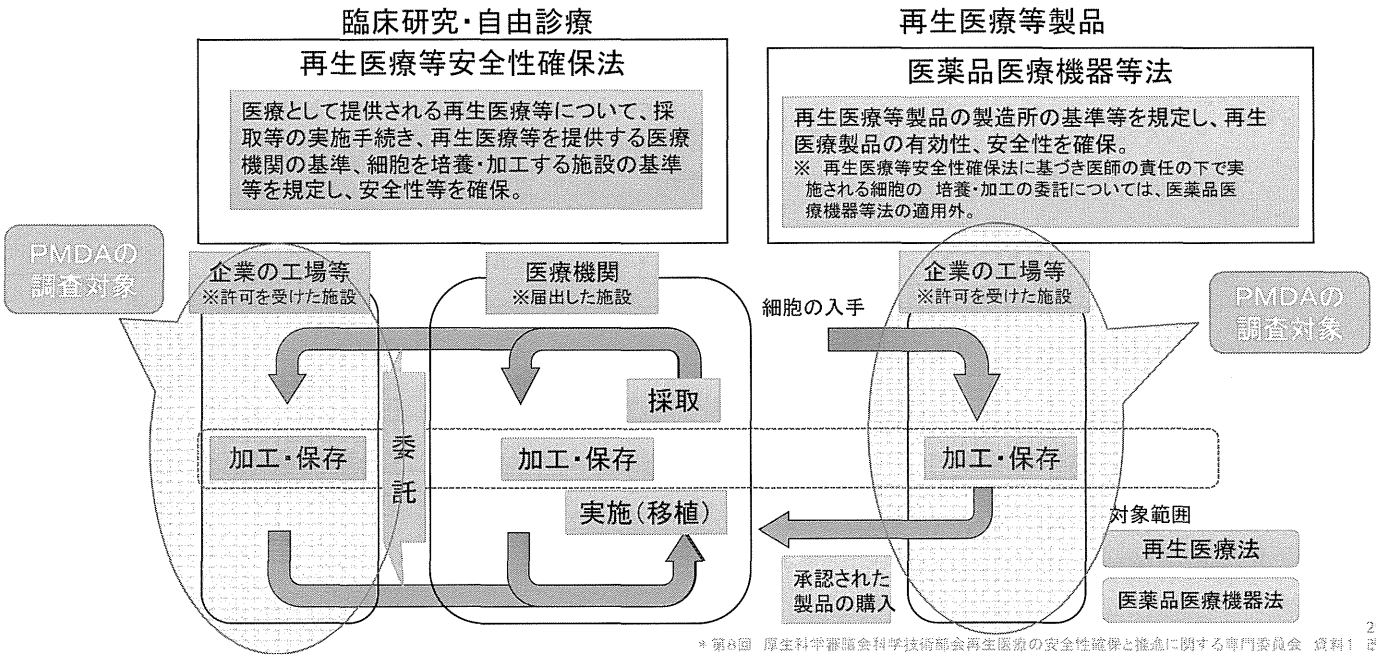
再生医療等安全性確保法による細胞培養加工の外部委託(医薬品医療機器等法と再生医療等安全性確保法)イメージ図



※ 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

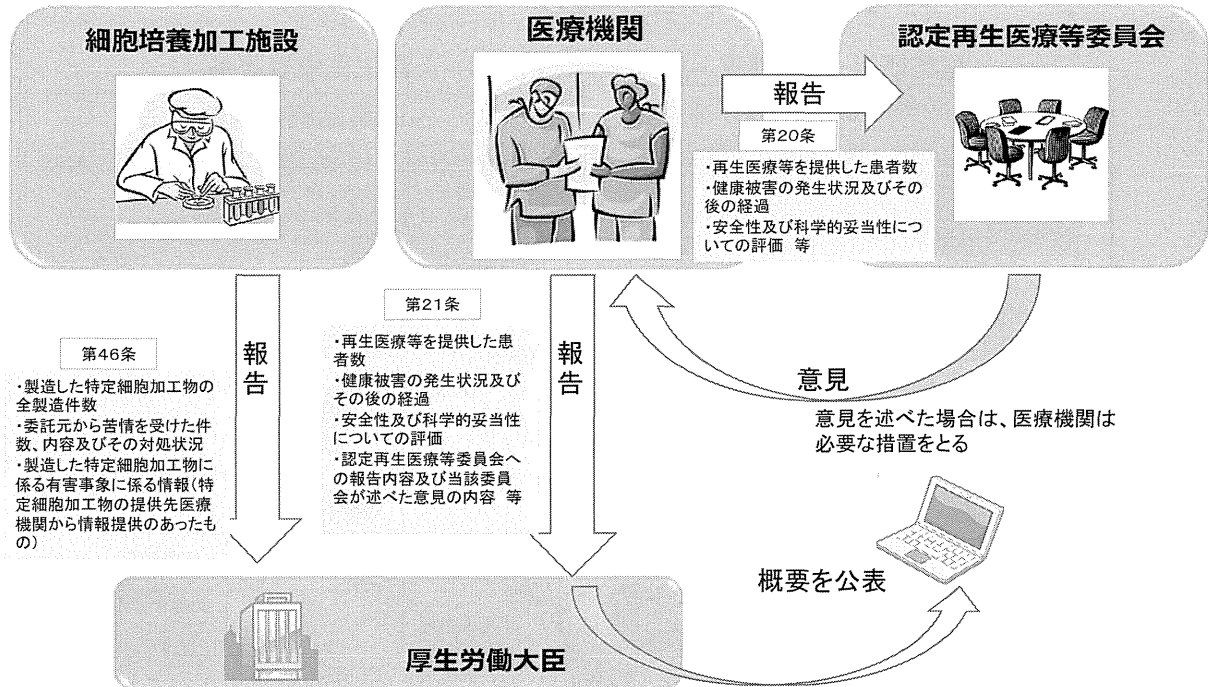
28

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

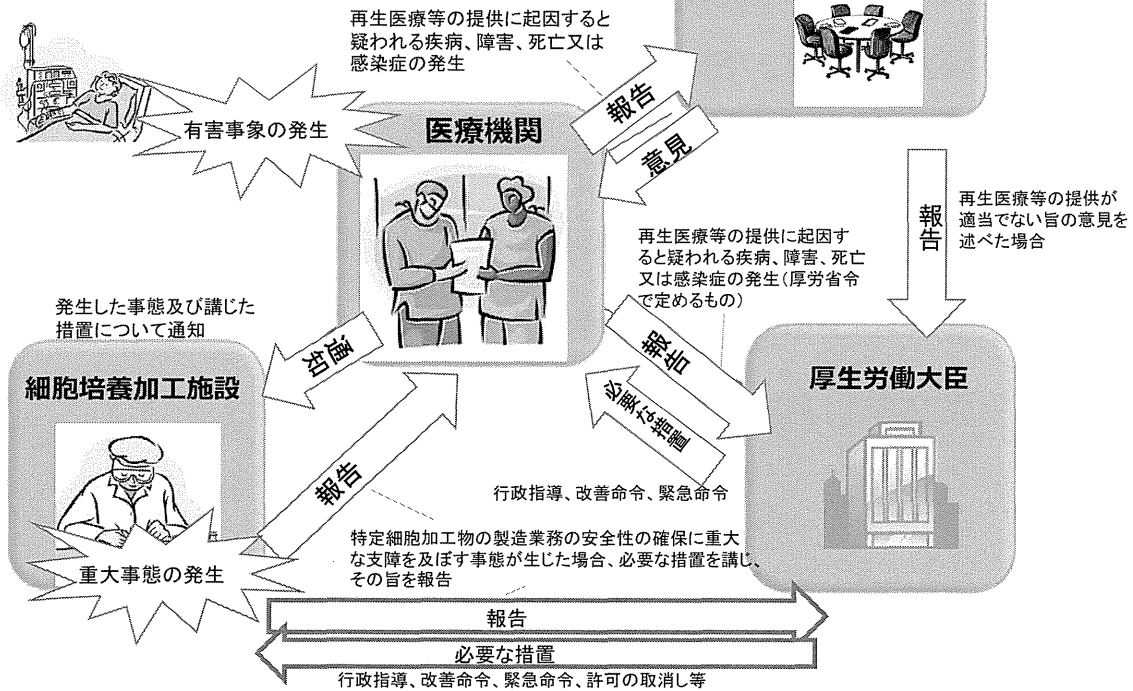


※ 第8図 厚生科学審議会科学技術部会再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会 資料1 改変 29

定期報告



有害事象報告



31

記録の保存

○ 再生医療等提供機関における記録・保存

記録事項：

- ・再生医療等を受けた者の属性情報
- ・使用した特定細胞加工物の種類、投与方法
- ・再生医療等に使用した原細胞に関する情報（入手先、検査結果等）等

保存期間：一部の特定細胞加工物は30年間、それ以外は10年間

○ 特定細胞加工物製造事業者における記録・保存

記録事項：特定細胞加工物に関する事項、特定細胞加工物の提供医療機関に関する事項、原料となる細胞に関する事項、特定細胞加工物の製造に関する事項、輸送に関する事項

保存期間：一部の特定細胞加工物は30年間、それ以外は10年間

32

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

33

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

34