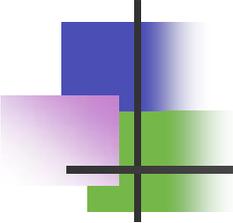




再生医療等製品の制度と申請における 具体的な要求資料及び審査の要点

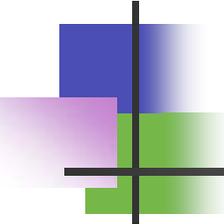
独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
再生医療製品等審査部
嶽北 和宏

2014/11/28
第10回医療機器レギュラトリーサイエンス研究会



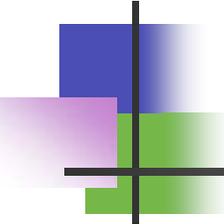
はじめに

本講演内容はPMDAの公式見解ではなく、
演者個人の見解に基づいた内容であることを
ご了承ください。



本日の内容

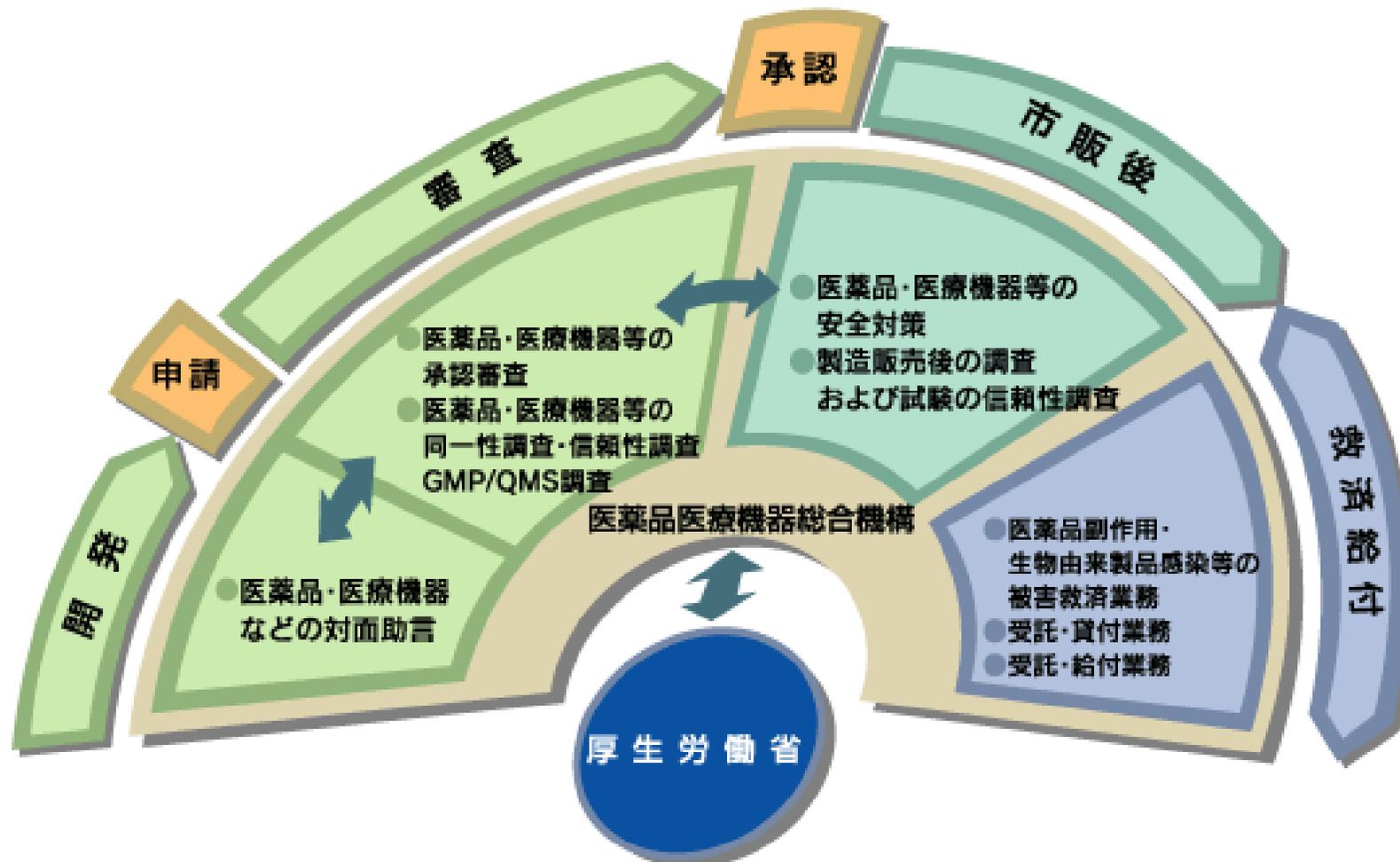
1. イントロダクション
2. 承認申請の基本通知について
3. 品質・非臨床の審査について
4. 臨床の審査について



本日の内容

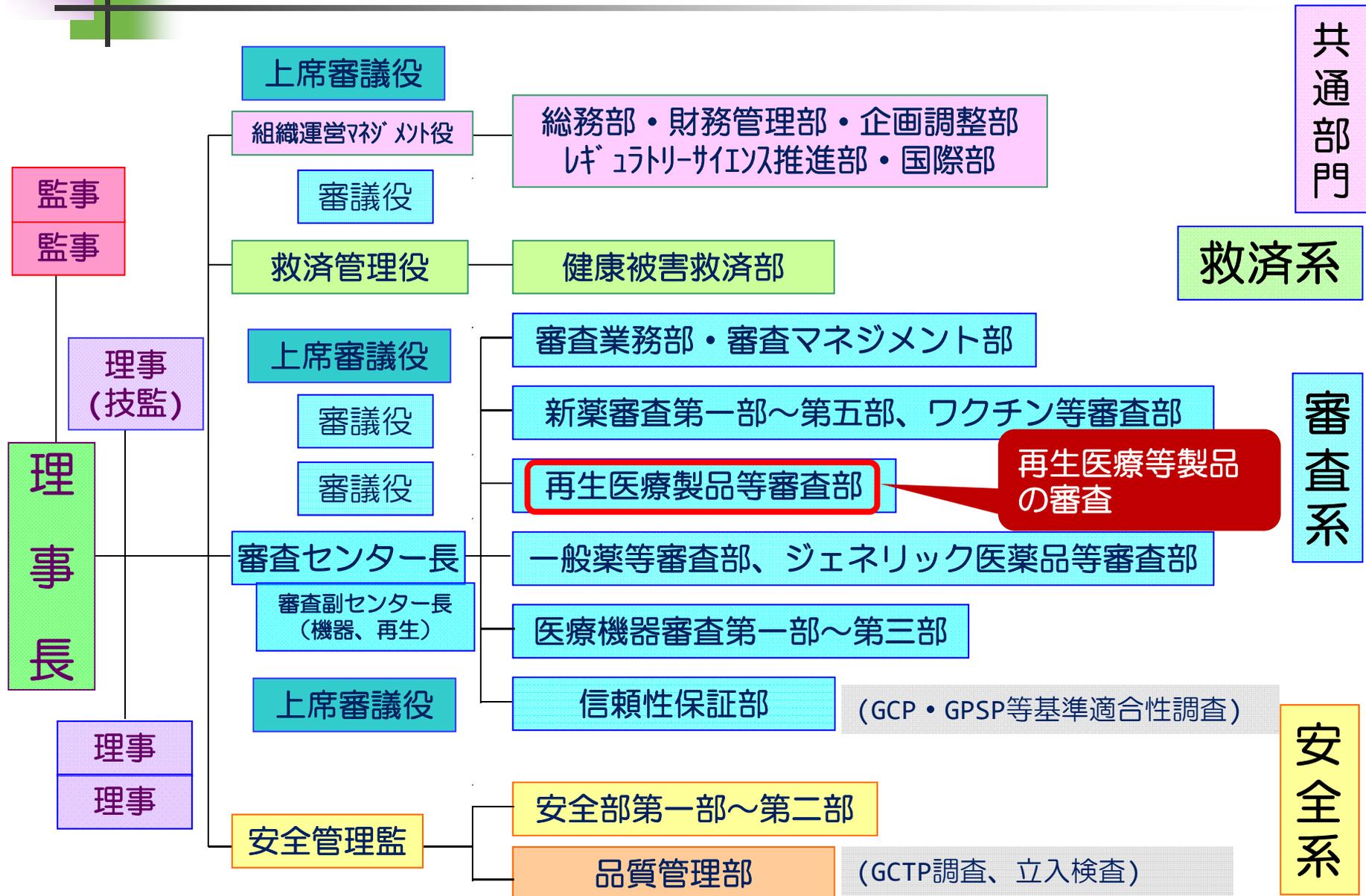
1. イントロダクション
2. 承認申請の基本通知について
3. 品質・非臨床の審査について
4. 臨床の審査について

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) とは



PMDAの組織図

総職員数：749名（H26.4）



新薬審査関係各部の業務分担

| | | |
|----------------|--------------------------------|---|
| 新薬審査 第一部 | 第1分野 第6-2分野 | 消化器官用薬、外皮用剤、免疫抑制剤 ホルモン剤、代謝性疾患用薬 |
| 新薬審査 第二部 | 第2分野 第5分野 体内・放射性 | 循環器官用薬、抗パーキンソン病薬 泌尿・生殖器官用薬、配合剤 体内診断薬、放射性医薬品 |
| 新薬審査 第三部 | 第3-1分野 第3-2分野 | 中枢・末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く 麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬 |
| 新薬審査 第四部 | 第4分野・エイズ 第6-1分野 | 抗菌薬、抗ウイルス薬、抗エイズ薬 アレルギー、膠原病、呼吸器官用薬 |
| 新薬審査 第五部 | 抗悪性腫瘍薬 | 固形癌・血液腫瘍に係る医薬品 |
| 再生医療製 品等審査部 | 再生医療製品分野 遺伝子治療分野 バイオ品質分野 | 細胞組織加工製品 遺伝子治療製品、カルタヘナ バイオ品質、バイオ後続品 |
| ワクチン等 審査部 | ワクチン分野 血液製剤分野 | 生物学的製剤（ワクチン、血液製剤、抗毒素類） |

審査チーム

再生医療・遺伝子治療製品チーム



部長

次長

審査役

チーム主任

チーム数： 1

審査員数： 28人

(うちPh.D 23人、M.D. 7人)

(H26.9 現在。人材交流を含む)

| | | | | | |
|-------------|----|----|-----|----|-------|
| 規格・安定性 | 薬理 | 動態 | 毒性 | 臨床 | 生物統計 |
| 薬学・理学・農学・工学 | | | 獣医学 | 医学 | 生物統計学 |

再生医療の実用化を促進する制度的枠組み

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律
【議員立法】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たに設ける。

製造販売

薬事法改正法

【平成25年11月27日公布】

再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

迅速性

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

安全性

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

多くの製品を、より早く

薬事法等の一部を改正する法律の概要（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

- (1) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示する。
- (2) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を関係者に課す。
- (3) 医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。

2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定する。
- (2) 医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。
- (3) 診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象とする。
- (4) 医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。
- (5) 医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。

3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 「再生医療等製品」を新たに定義するとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制を設ける。
- (2) 均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする。

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」に改めるほか、所要の改正を行う。

II 施行期日

平成26年11月25日（公布日：平成25年11月27日）

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(1)

改正の内容①

【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、「章」を設ける。

＜再生医療等製品の範囲＞

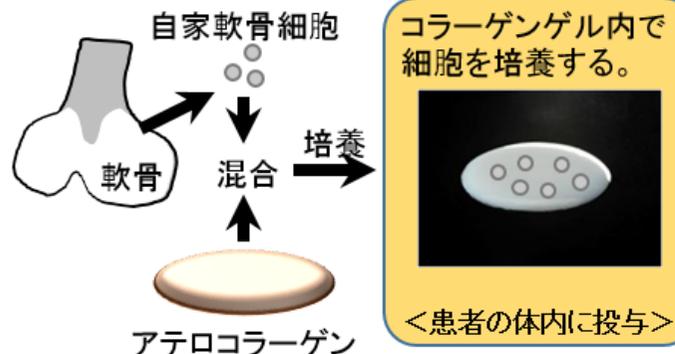
- ① 人又は動物の細胞に加工を施したものであって、目的が
 - イ 人又は動物の身体の構造・機能の再建・修復・形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療・予防

- ② 人又は動物の疾病の治療を目的として、人又は動物の細胞に導入されて、体内で遺伝子を発現するもの（→遺伝子治療）

再生医療等製品の例

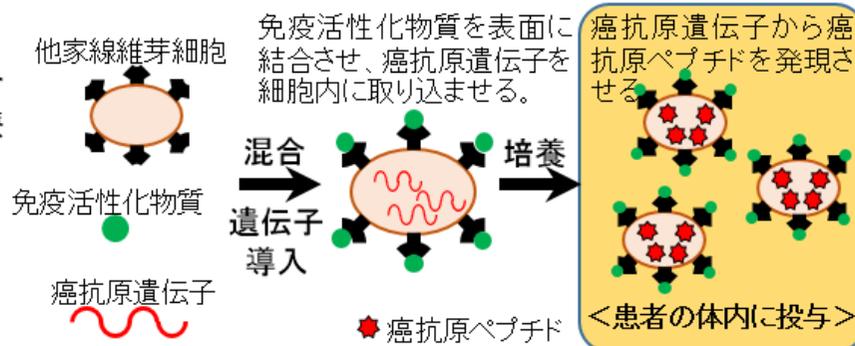
【細胞を使って身体の構造等の再建等を行う例:軟骨再生製品】

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。



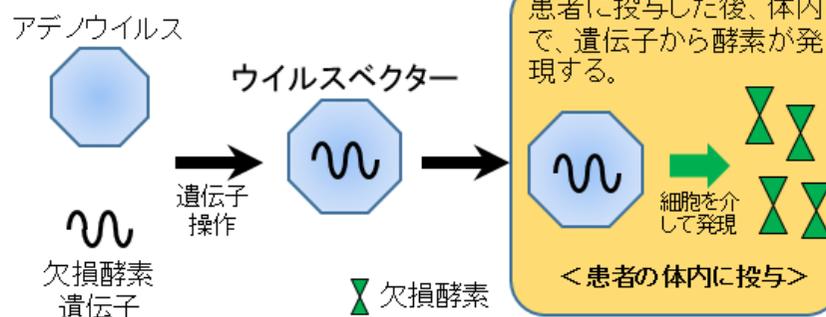
【細胞を使って疾病の治療を行う例:癌免疫製品】

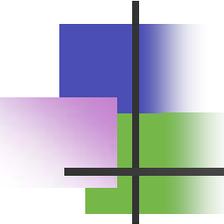
免疫細胞を活性化する物質及び癌抗原ペプチドを含む細胞により、癌免疫機能を増強させることで、癌治療効果が期待される。
※この製品では遺伝子導入も行っている。



【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。





(参考) 政令で定める再生医療等製品

薬事法施行令等の一部を改正する政令 別表第二（第二条関係）

ヒト細胞加工製品

- 一 ヒト体細胞加工製品
- 二 ヒト体性幹細胞加工製品
- 三 ヒト胚性幹細胞加工製品
- 四 ヒト人工多能性細胞加工製品

動物細胞加工製品

- 一 動物体細胞加工製品
- 二 動物体性幹細胞加工製品
- 三 動物胚性幹細胞加工製品
- 四 動物人工多能性細胞加工製品

遺伝子治療用製品

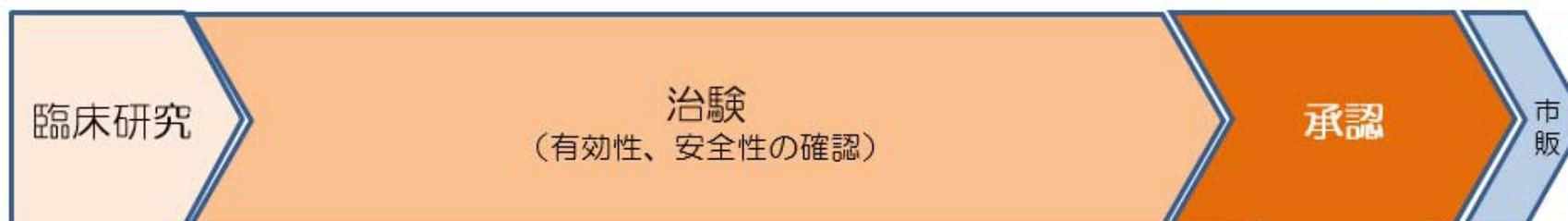
- 一 プラスミドベクター製品
- 二 ウイルスベクター製品
- 三 遺伝子発現治療製品（前二号に掲げる物を除く。）

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(2)

改正の内容② 【条件及び期限付承認制度の導入】

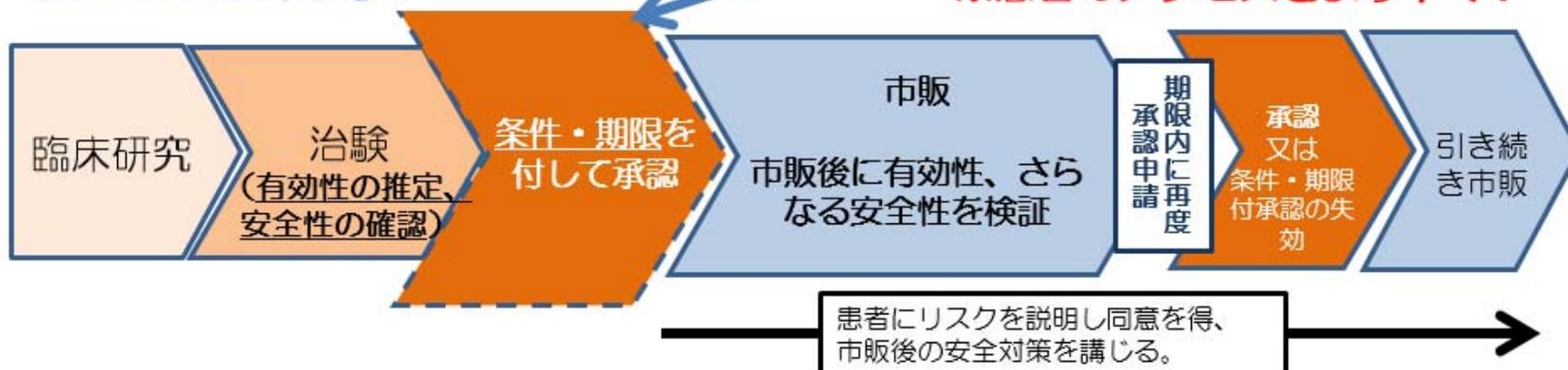
【従来の承認までの道筋】

＜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。

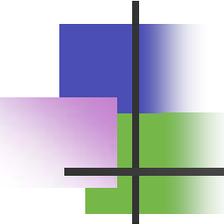


【再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度】

※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。



再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築(3)

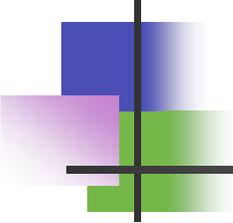
改正の内容③

【安全対策等の整備】

- (3) 医師等による患者に対して適切な説明を行い、同意を得るよう努めること
- (4) 使用等に関する記録と保存など、市販後の安全対策を講じる。
- (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。

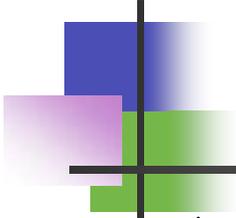
【その他の改正事項】

- (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。



本日の内容

1. イントロダクション
2. 承認申請の基本通知について
3. 品質・非臨床の審査について
4. 臨床の審査について



再生医療等製品に関するガイドライン

1. 由来細胞ごとの評価指標

| | ガイドライン | 策定時期 |
|---|------------------|-------|
| 1 | 自己細胞由来製品（Q&Aあり） | H20.2 |
| 2 | 同種細胞由来製品（Q&Aあり） | H20.9 |
| 3 | 体性幹細胞（自己）由来製品 | H24.9 |
| 4 | 体性幹細胞（同種）由来製品 | H24.9 |
| 5 | iPS（様）細胞（自己）由来製品 | H24.9 |
| 6 | iPS（様）細胞（同種）由来製品 | H24.9 |
| 7 | ES細胞由来製品 | H24.9 |

2. 個別製品ごとの評価指標

| | ガイドライン | 策定時期 |
|---|----------------------|--------|
| 1 | 重症心不全細胞治療用細胞シート | H22.1 |
| 2 | 角膜上皮細胞シート | H22.1 |
| 3 | 角膜内皮細胞シート | H22.5 |
| 4 | 関節軟骨再生 | H22.12 |
| 5 | 歯周組織治療用細胞シート | H23.12 |
| 6 | 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞 | H25.5 |
| 7 | 同種iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞 | H26.9 |

これまでに発出された通知一覧①(11月25日時点)

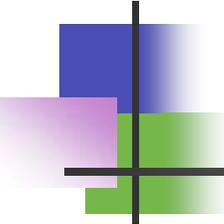
| 分野 | 通知名 | 概要 | 発出日 |
|--|---|--|-------|
| 全体 | 薬事法等の一部を改正する法律等の施行等について(局長通知) | 薬事法、薬事法施行令、薬事法施行規則、PMDA法等の改正の趣旨と主な内容を記載したもの。 | 8月6日 |
| | 薬事法関係手数料令等の一部改正について(局長通知) | 薬事法関係手数料令、薬事法関係手数料規則の主な改正内容を記載したもの | |
| 再生医療等製品 | 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について(局長通知) | 医薬品、医療機器と同様に制定した、再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)について、制定の趣旨と主な内容(治験実施計画書に記載すべき内容、治験薬の管理、説明と同意の義務等)を記載したもの。 | 8月12日 |
| | 再生医療等製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施行について(局長通知) | 医薬品、医療機器と同様に制定した、再生医療等製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省令)について、制定の趣旨と主な内容(責任者・施設の要件、手順書・計画書の作成、報告書の作成等)を記載したもの。 | |
| | 再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準に関する省令の施行について(局長通知) | 医薬品、医療機器と同様に制定した、再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準に関する省令の施行について(GPSP省令)について、制定の趣旨と主な内容(調査・試験の責任者の要件、業務の委託の要件等)を記載したもの。 | |
| | 再生医療等製品の製造販売承認申請について(局長通知) | 再生医療等製品の製造販売の承認申請に関して、申請の区分、区分ごとに添付すべき資料の内容、本承認の申請の際に条件・期限付き承認の申請の際提出した資料を重複して申請しないこととする旨等について記載したもの。 | |
| | 再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について(参事官通知) | 上記局長通知についての取扱いの細則を定めるもの。 | |
| | 加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について(局長通知) | 再生医療等製品の治験に関して、治験計画届に添付すべき資料の内容、30日調査の対象となる範囲、治験の終了・中止をした際に提出する届出の様式等について記載したもの。 | |
| | 加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について(参事官通知) | 上記局長通知についての取扱いの細則を定めるもの。 | |
| | 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」について(局長通知) | 再生医療等製品に係る「製造所の構造設備」、「製造業者の製造・品質管理(再生GMP)」、「製造販売業者の品質管理(再生GQP)」の3省令について、制定の趣旨と主な内容(用語の定義、各条の目的等)を記載したもの。 | |
| | 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令等の施行について(局長通知) | 製造販売後安全管理の基準に関する省令(GVP省令)について、新たに規定した再生医療等製品に関する内容、施行規則において規定した安全管理業務の委託・再委託に関する内容を記載したもの。 | |
| | 再生医療等製品に関する感染症定期報告制度について(局長通知) | 施行規則において、医薬品・医療機器と同様に設けられた再生医療等製品の感染症定期報告について、その内容や報告様式を記載したもの。 | |
| 薬事法等の一部を改正する法律等の施行に伴う拠出金徴収業務の取扱いについて(局長通知) | 再生医療等製品について、副作用拠出金、感染拠出金及び安全対策等拠出金の納付のルール等を記載したもの。 | | |

これまでに発出された通知一覧②(11月25日時点)

| | | | |
|-----------|---|---|--------|
| 医薬品等 | 添付文書等記載事項の届出等に当たっての留意事項について(安全対策課長通知) | 添付文書の届出様式(再生医療等製品と要指導医薬品は紙ベース)、記載上の注意 | 9月1日 |
| | 添付文書等記載事項の届出等に関するQ&Aについて(安全対策課事務連絡) | Q&A19件 | |
| 再生医療等製品 | 薬事法等の一部を改正する法律の施行前に再生医療等製品の製造販売承認申請等を行う際の留意点について(参事官事務連絡) | 改正法施行前における再生医療等製品としての申請に際し、取扱い等を記した事務連絡 上記の機構宛 | 9月18日 |
| 医薬品等 | 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する適合性評価について(安対課長通知) | GVP関係の適合性評価について | 9月30日 |
| 生物由来の医薬品等 | 生物由来原料基準(告示) | 生物由来原料基準の改定、その施行及び解釈・運用について。 | |
| | 生物由来原料基準の一部を改正する件について(局長通知) | | |
| | 生物由来原料基準の運用について(審査課長・参事官通知) | | |
| 再生医療等製品 | 加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について(局長通知) | 再生医療等製品の治験中に発生した不具合等(有害事象を含む)の報告に関する手続き、提出先、様式等に関して解説した通知。 | |
| | 加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について(参事官通知) | | |
| 医薬品等 | 医薬品等の副作用等の報告について(局長通知) | 医薬品等の市販後に発生した副作用等の報告に関する通知。 | 10月2日 |
| 再生医療等製品 | 再生医療等製品の不具合等報告に係る報告書の記載方法について(安対課長通知) | 再生医療等製品の市販後に発生した副作用等の報告に関する手続き、提出先、様式等に関して解説した25の局長通知の下位通知。 | |
| | 再生医療等製品の添付文書の記載要領について(局長通知) | 再生医療等製品の添付文書に記載すべき事項について通知するもの。 | |
| | 再生医療等製品の添付文書の記載要領(細則)について(安対課長通知) | | |
| | 再生医療等製品の使用上の注意の記載要領について(安対課長通知) | | |
| | 再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて(監麻課長通知) | | |
| | GCTP調査要領について(監麻課長通知) | PMDAがGCTPの調査にあたっての手順や様式等に関する通知 | 10月9日 |
| 医薬品等 | コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて(審査課長、機器再生室参事官、安対課長、監麻課長通知) | コンビネーション製品の適用範囲、薬・機器・再生への該当性判断、申請・業許可・治験届、市販後等の取扱いに関する通知。 | 10月24日 |
| | フレキシブルディスク申請等の取扱い等について(審査課長通知) | 再生医療等製品の業許可、申請書のFD記載に関する要領についての通知。 | 10月27日 |
| | コンビネーション製品の副作用等報告に関するQ&Aについて(審査課事務連絡) | コンビネーション製品の副作用または不具合の報告の手続きに関するQ&A。 | 10月31日 |
| | 緊急安全性情報等の提供に関する指針について(安対課長通知) | イエローレター、ブルーレターの作成、提供方法、添文使用上の注意改訂の情報提供、PMDAによる情報提供について。 | |

これまでに発出された通知一覧③(11月25日時点)

| | | | |
|---------|---|---|--------|
| 医薬品等 | 生物由来製品及び特定生物由来製品並びに指定再生医療等製品の指定に関する考え方について(審査課長通知) | 指定生物由来製品等の指定の要件に関する通知 | 11月5日 |
| 再生医療等製品 | 加工細胞等に係る治験不具合報告に関する取り扱いについて(審査マネジメント部長通知) | 加工細胞等に係る治験不具合報告の運用上の留意点について。 | 11月7日 |
| | 再生医療等製品の感染症定期報告に係る調査内容及び記載方法について(安対課長通知) | 再生医療等製品の感染症定期報告書の記載方法に関する通知 | 11月13日 |
| 医薬品等 | 原薬等登録原簿の利用に関する指針について(審査課長通知) | 原薬等登録原簿の利用に関する指針に再生医療等製品の原材料を加える等の改正を行う通知 | 11月17日 |
| | 医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について(局長通知) | 医療機関報告の制度及び様式に関する通知。 | |
| 再生医療等製品 | 再生医療等製品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について(参事官通知) | 再生医療等製品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領を定める通知 | |
| | 再生医療等製品GCP実地調査の実施要領について(参事官通知) | 再生医療等製品GCP実地調査の実施要領を定める通知 | |
| 医薬品等 | 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について(審査課長、参事官通知) | 医薬品、医療機器、再生医療等製品等のGLPの提出すべき資料の取扱いを定める通知 | |
| 再生医療等製品 | 再生医療等製品のGPSP実地調査に係る実施要領について(参事官通知) | 再生医療等製品のGPSP実地調査に係る実施要領を定める通知 | |
| 医薬品等 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について(機構理事長通知) | 医薬品、医療機器、再生医療等製品等の対面助言等の実施に関する手続き、様式等について。 | 11月21日 |
| | 薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正について(HP掲載) | 薬事戦略相談に再生医療等製品のメニューを追加する等の改正 | |
| | 新医薬品等の審査に係る新薬等審査各部の担当分野について(機構理事長通知) | 新医薬品等の審査に係る新薬等審査各部の担当分野について再生医療等製品分野の改正 | |
| | 医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の一部改正について(機構理事長通知) | 医薬品、医療機器又は再生医療等製品のGLP適合性調査(別添1:施設調査、別添2:品目調査)について | |
| 再生医療等製品 | 再生医療等製品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて(機構理事長通知) | 再生医療等製品の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施に関する手続き、様式等について | |
| | 再生医療等製品の条件及び期限付承認後の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて(機構理事長通知) | 再生医療等製品の再審査、再評価の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施に関する手続き、様式等について | |
| 医薬品等 | 副作用救済給付及び感染救済給付の給付業務について(局長通知) | 再生医療等製品の救済請求手続きの追加。様式や添付資料に関して | |
| 再生医療等製品 | GCTP調査申請の添付資料(機構事務連絡) | 再生医療等製品のGCTP調査の添付資料について | |
| 医薬品等 | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務関係業務方法書実施細則の一部を改正する細則(HP掲載) | 対面助言変更に伴う、申込書様式、手数料等について審査等業務関係業務方法書実施細則の一部改正。 | |



再生医療等製品の承認申請に関する通知

- ◆ 『再生医療等製品の製造販売承認申請について』
（平成26年8月12日付薬食発0812第30号医薬
食品局長通知）

再生医療等製品の製造販売の承認申請に関して、申請の区分、区分ごとに添付すべき資料の内容、本承認の申請の際に条件・期限付き承認の申請の際提出した資料を重複して申請しないこととする旨等について記載したものの。

- ◆ 『再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について』（平成26年8月12日付薬食機参発0812 第5号参事官通知）

上記局長通知についての取扱いの細則を定めるもの。

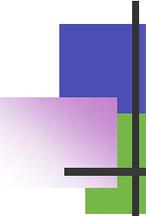
「加工」の定義

H26.8.12付薬食機参発0812 第5号

「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。

H20年2指針、H24年5指針

「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の株化、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。



(参考) 再生医療等製品に該当しないと考えられる製品

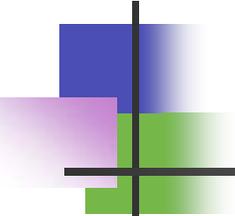
- ✓ ヒト赤血球・ヒト血小板・新鮮凍結血漿
- ✓ 血漿分画製剤
- ✓ 移植医療（造血幹細胞、臓器等）
- ✓ 生殖補助医療用の受精胚及び配偶子
- ✓ プラセンタエキス（胎盤組織）
- ✓ ヒト羊膜、ヒト硬膜
- ✓ 生体弁
- ✓ 創傷用ハイドロゲル
- ✓ 入歯・骨セメント
- ✓ 人工関節・人工血管
- ✓ 細胞保存液
- ✓ 生物学的製剤基準に記載されている弱毒生ワクチン
- ✓ アンチセンスオリゴヌクレオチド・核酸誘導体
- ✓ リボザイム、アプタマー

製造販売承認申請書に添付すべき資料（1）

- 承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験は、GLP, GCPを遵守するとともに、十分な設備のある施設において、経験のある研究者により、その時点における医学、薬学、工学等の学問水準に基づき、適正に実施されたものでなければならない。また、信頼性の基準に従って収集され作成されたものではない。
- 添付資料は、原則、邦文で記載されたものでなければならない。ただし、添付資料が英文の場合は、原文のままで添付してもよいが、邦文の概要（要約）を添付すること。
- 製造販売承認申請には、添付資料に加えて、添付した資料の内容を的確かつ簡素にまとめ、また、効能、効果又は性能及び用法、用量又は使用方法、添付文書の案並びにそれらの設定理由に関する情報を盛り込んだ資料概要（邦文）を提出するものとする。

製造販売承認申請書に添付すべき資料（2）

- 添加剤として使用前例のない添加物等を当該再生医療等製品の秤量可能な構成成分とする場合には、当該構成成分の品質、安全性等に関する資料（医薬品でいう新添加物に相当する資料）を併せて提出することを必要とする。
- 「条件及び期限付承認」を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請に添付すべき資料については、条件及び期限付承認申請に添付した資料と同一の資料を重複して提出する必要はないが、変更がある場合には、当該変更に関する資料の提出を必要とする。
- 分類区分を判定し難い場合には、資料要求数が多い区分によることとし、二以上の区分にまたがる場合には、各々の区分において必要とされる資料を添付する。



申請の区分（1）

(1 の1) 新再生医療等製品の承認申請

(1 の2) 条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う、
新再生医療等製品の承認申請

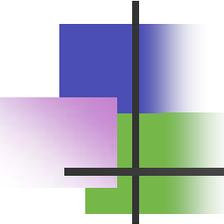
(2) 新用法・使用方法再生医療等製品の承認申請

→ 遺伝子治療や細胞治療の製品で用法（皮下注射、
静脈内投与等の投与経路等）が異なるもの。

軟骨等で、肘と膝などの使用する部位等が異なる
もの。

(3) 新効能再生医療等製品の承認申請

→ 効能、効果又は性能が異なるもの。



申請の区分（２）

(4) 新構造再生医療等製品の承認申請

→ 成分（スキャフォールド等の非細胞・非遺伝子成分）の変更により構造が異なる物。使用方法は基本同じ。（機器類似）

(5) 新用量再生医療等製品の承認申請

→ 量が異なる物。投与経路は同じ。（医薬品類似）

(6) 規格追加に係る再生医療等製品の承認審査

→ 含量規格違い。

(7) その他の再生医療等製品

→ 製法変更のみ一変、規格のみ変更、バイオ後続品的なもの。

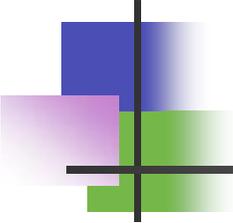
添付資料の項目及び資料概要との関係

| | |
|----------------------------------|---|
| 1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | ア 起原又は発見の経緯 に関する資料 |
| | イ 外国における使用状況 |
| | ウ 類似する他の治療法との比較検討等 |
| 2 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | ア 製品の構造、構成細胞、導入遺伝子 |
| | イ 使用する原料、材料又はそれらの原材料 |
| | ウ 製造方法 |
| | エ 規格及び試験方法 |
| 3 安定性に関する資料 | 輸送、保存条件、有効期間の根拠 |
| 4 効能、効果又は性能に関する資料 | 効力又は性能を裏付ける試験 |
| 5 製品の体内動態に関する資料 | ア 生体内分布 |
| | イ その他の体内動態 |
| 6 非臨床安全性に関する資料 | ア 一般毒性 |
| | イ その他の安全性 |
| 7 臨床試験等の試験成績に関する資料 | 臨床試験等の試験成績 |
| 8 リスク分析に関する資料 | ア リスク対策計画 |
| | イ 製造販売後使用成績調査計画 |
| | ウ 実施予定の臨床試験計画 |
| 9 法第65条の3第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | ア 添付文書案 |
| | イ 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意（案）等及びその設定根拠 |

申請時に必要な添付資料の項目

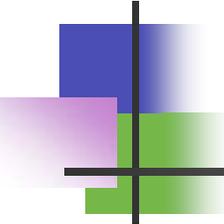
| 左欄 | 右欄 | | | | | | | | |
|--|----------|-----------|---|---|---------|---------|---|----------|---------|
| | 1 アイウ | 2 アイウエ | 3 | 4 | 5 アイ | 6 アイ | 7 | 8 アイウ | 9 アイ |
| (1の1) 新再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | 〇〇〇〇 | 〇 | 〇 | 〇△ | 〇〇 | 〇 | 〇〇△ | 〇〇 |
| (1の2) 条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | △△△△ | △ | △ | △△ | △△ | 〇 | 〇〇△ | 〇〇 |
| (2) 新用法・使用方法再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | ×△△△ | × | 〇 | 〇△ | △△ | 〇 | 〇〇△ | 〇〇 |
| (3) 新効能再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | ×××× | × | 〇 | ×× | ×× | 〇 | 〇〇△ | 〇〇 |
| (4) 新構造再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | 〇〇〇〇 | 〇 | 〇 | 〇△ | 〇△ | △ | 〇〇△ | 〇〇 |
| (5) 新用量再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | ×××× | × | △ | △× | ×× | △ | 〇〇△ | 〇〇 |
| (6) 規格追加に係る再生医療等製品の承認申請 | 〇〇〇 | ×〇〇〇 | 〇 | △ | ×× | ×× | × | 〇〇△ | 〇〇 |
| (7) その他の再生医療等製品 | 〇〇〇 | 〇〇〇〇 | 〇 | △ | △△ | △△ | △ | △△△ | 〇〇 |

右欄の記号：〇は添付、×は添付不要、△は個々の製品により判断される



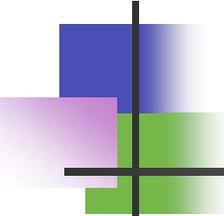
本日の内容

1. イントロダクション
2. 承認申請の基本通知について
- 3. 品質・非臨床の審査について**
4. 臨床の審査について



品質において検討／評価すべき事項

- 原料等の管理
- 製品の特性・品質解析
 - ＜例＞目的／目的外細胞の確認・定量的評価、目的細胞の機能評価、増殖特性、製造工程由来不純物の種類及び量
- 製造工程のプロセス評価／検証、工程内管理試験の設定
 - ＜例＞不純物の除去工程における除去能に関する評価、細胞を分化させる工程における工程前後の細胞種の構成及び細胞特性の変化に関する評価、不純物の残存量に関する試験の設定
- 最終製品の規格
 - ＜例＞細胞数、細胞生存率、純度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、力価試験、力学的適合性試験



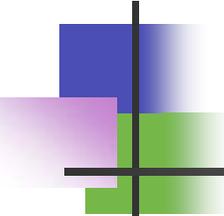
その他の基準やガイドライン

● 医薬品と共通

- ICHガイドライン；Q1-11（品質），S1-10（非臨床安全性評価），E1-16（臨床），M（複合領域）
- 日本薬局方
- 生物由来原料基準
- 生物学的製剤基準
- 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス

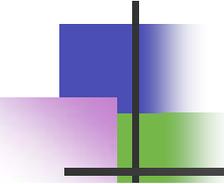
● 遺伝子治療用医薬品

- 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性確保指針
- ICH 見解（挿入変異、腫瘍溶解性ウイルス、ウイルス排出）
- カルタヘナ関連法令通知



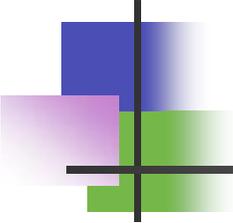
生物由来原料基準一部改正（H26.11.25～） の主なポイント

1. 対象に「再生医療等製品」を加えたこと。
2. 既に承認された医薬品等について、別の製品の原料等として用いる場合にあっては、原料として、生物由来原料基準に適合しているものとみなすこととしたこと（ただし、基準不適合でやむを得ず使用されている医薬品等を除く）。
3. 輸血用血液製剤及び血漿分画製剤の範囲から、医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを除いたこと（→ヒト由来原料基準へ）
4. ヒトの細胞や組織の提供時の同意取得等に関する具体的な規程を加えたこと
5. ヒト由来原料等について、ウイルス等を不活化又は除去する処理について、当該処理を行わない合理的な理由がある場合を除くこととしたこと
6. 記録保存におけるヒト由来原料等を作製する「作業の経過」については、別途、製造管理や品質管理の基準において管理されるべきものであることから、不要としたこと
7. 反芻動物由来原料として使用可能な原産国について、従来の指定国に加え、国際獣疫事務局（OIE）のリスク評価が「無視できるBSEリスク国」と評価された国を追加し、「無視できるBSEリスク国」と評価された以降に採取された原料等を速やかに使用できるようにしたこと（実質的な規制緩和）
8. 動物由来原料等における原産地、使用部位等の確認については、ドナー動物が健康であることが確認された場合には、不要なものとしたこと



治験前の非臨床試験の実施の考え方

- 個々の製品の特性、臨床使用を踏まえて動物での用法、用量、使用方法を検討し、ケースバイケースで非臨床試験デザインを考えて評価することが必要
 - ✓ 治験を実施できるとする根拠として非臨床試験成績を利用するという目的のために、試験を実施していることを忘れてはならない
 - ✓ 試験デザインに凝りすぎて臨床への外挿性を失わないように…。
- 効力や性能を裏付ける試験：何をどこまで見ればいい？
 - ✓ 実施可能性はあるのか？
 - ✓ どの程度の確認で治験開始にあたって倫理的に許容可能か？
 - モデル動物の臨床症状の変化？
 - 動物中でのバイオマーカーの変化？
 - 動物または試験管中における性能の端緒を確認？
- 非臨床安全性試験：
 - ✓ 再生医療等製品の臨床上の使用方法は多様。用量、使用方法、適用部位が反映されているか？
 - ✓ 必要とされる試験を一律に規定することは難しい。
 - ✓ 実験動物の状態の安定性、バリデーション

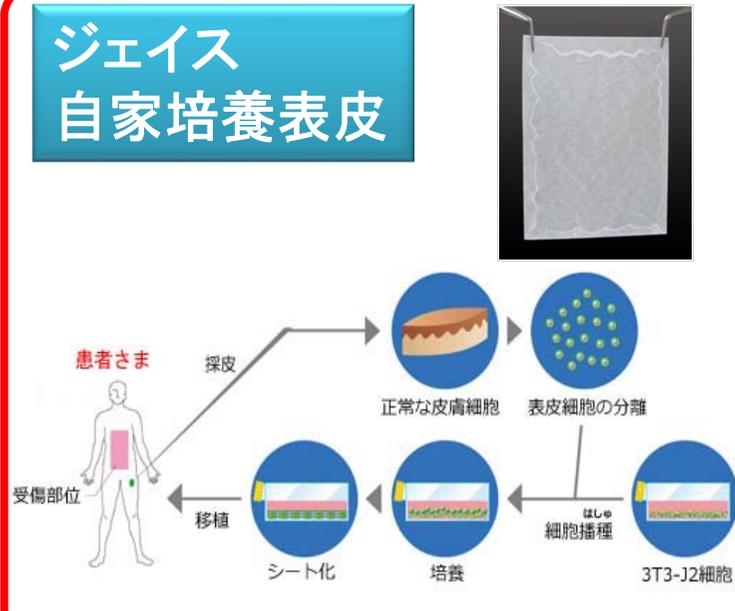


本日の内容

1. イントロダクション
2. 承認申請の基本通知について
3. 品質・非臨床の審査について
4. 臨床の審査について

日本国内で薬事承認された再生医療等製品

ジェイス 自家培養表皮



| | |
|-------------|---|
| 承認年月日 | 2007年10月29日(2004年10月06日 申請) 2004年10月6日 治験終了届提出(2002年10月11日 治験届提出) |
| 一般的名称 | ヒト自家移植組織 |
| 販売名 | ジェイス |
| 製造販売業者 | 株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング |
| 形状、構造及び原理 | 本品は、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養表皮」である。 本品は再構築された真皮に移植され、生着し上皮化することにより創を閉鎖する。 |
| 使用目的、効能又は効果 | 自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。本品はⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。 |

ジャック 自家培養軟骨



| | |
|-------------|---|
| 承認年月日 | 2012年7月27日(2009年8月24日 承認申請) 2007年03月9日 治験終了届提出(2004年4月12日 治験届提出) |
| 一般的名称 | ヒト自家移植組織 |
| 販売名 | ジャック |
| 製造販売業者 | 株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング |
| 形状、構造及び原理 | 本品は、患者から採取した健全な軟骨組織より分離した軟骨細胞を、アテロコラーゲンゲルに包埋して培養し、患者自身に適用する自家培養軟骨である。 軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を緩和する。 |
| 使用目的、効能又は効果 | 膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症を除く)の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が4 cm ² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る。 |

自家培養表皮細胞シート「ジェイス」の品目概要

- 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。



キャリアで懸架した
自家培養表皮



一次包装

自家培養表皮ジェイス

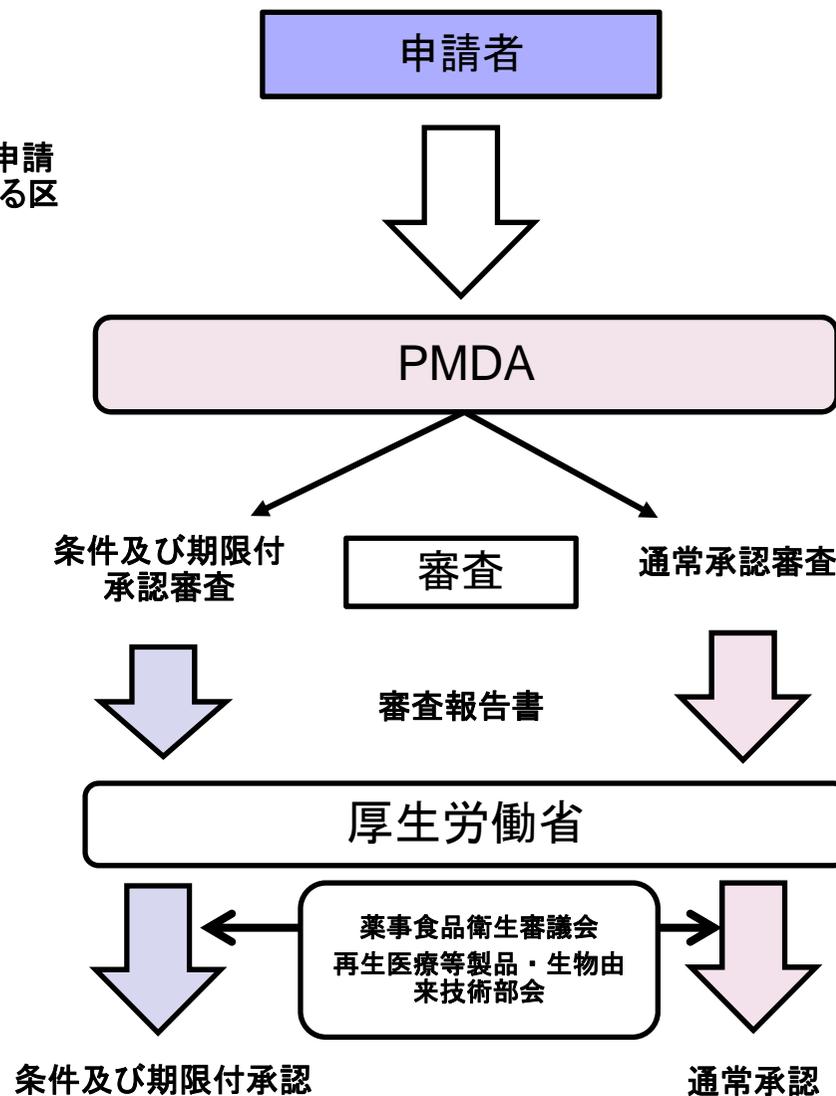
承認条件（法第79条第1項）

1. 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、**重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師**により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。
2. 治験症例が極めて限られていることから、本品の**有効性及び安全性**を確認するための**製造販売後臨床試験**を実施し、その結果を速やかに報告すること。
3. 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、**全症例**を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報を早期に収集し、その結果については定期的に報告すること。
4. 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等については、**迅速に公開**するとともに、使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
5. 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられるマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、新たな取扱いの基準が定められるまでの間、最終製品のサンプル及び使用に関する**記録を30年間保存**するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

条件及び期限付承認のプロセス

再生医療等製品区分の承認申請
(申請時点で承認形態に関する区別はない)

申請データの内容により、
通常承認か、条件及び期限付承認かを判断



とはいえ、
予見性がほしいというご要望
はあります。

最後に

新設する相談メニューをぜひご利用ください

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 再生医療等製品手続相談 | |
| 再生医療等製品開発前相談 | |
| 再生医療等製品非臨床相談 | 効力 |
| | 安全性 |
| 再生医療等製品品質相談 | |
| 再生医療等製品探索的試験開始前相談 | |
| 再生医療等製品探索的試験終了後相談 | |
| 再生医療等製品事前評価相談 | 安全性・品質・効力 |
| | 探索的治験 |
| | 検証的治験 |
| 再生医療等製品申請前相談 | |
| 再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等計画相談 | |
| 再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等終了時相談 | |
| 再生医療等製品製造販売後臨床試験等計画相談 | |
| 再生医療等製品製造販売後臨床試験等終了時相談 | |
| 再生医療等製品追加相談 | |
| 信頼性基準適合性相談（GCTP含む） | |

事前／事後面談に対し、簡易な議事録をつける有料オプションも！（再生医療等製品のみ）

ご清聴ありがとうございました



<http://www.pmda.go.jp/> (日本語)

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html> (英語)