



平成27年2月24日

平成26年度厚生労働科学研究委託費 創薬基盤推進研究事業  
第17回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ

# 海外と比較しての再生医療の新しい法制度

国立医薬品食品衛生研究所  
再生・細胞医療製品部

佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所  
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

# 今後の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られるようにするための施策の総合的な推進に関する法律【議員立法】平成25年4月26日成立、5月10日公布・施行

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20日成立、11月27日公布】  
【平成26年11月25日施行】

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。

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

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

安全な再生医療を迅速かつ円滑に

製造販売

薬事法改正法

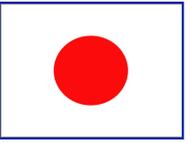
【平成25年11月20日成立、11月27日公布】  
【平成26年11月25日施行】

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。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

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

多くの製品を、より早く



# I. 薬事法の改正

# 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＞

「細胞・組織加工製品」「再生医療製品」

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

「組織工学製品」

「細胞治療薬」

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）

「遺伝子治療薬」「遺伝子治療製品」

# 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）

# “加工”の定義

## 従来

平成24年9月7日薬食発0907第2-6号“幹細胞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・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。

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。

平成26年8月12日薬食機参発0812第5号

## 新定義

「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」

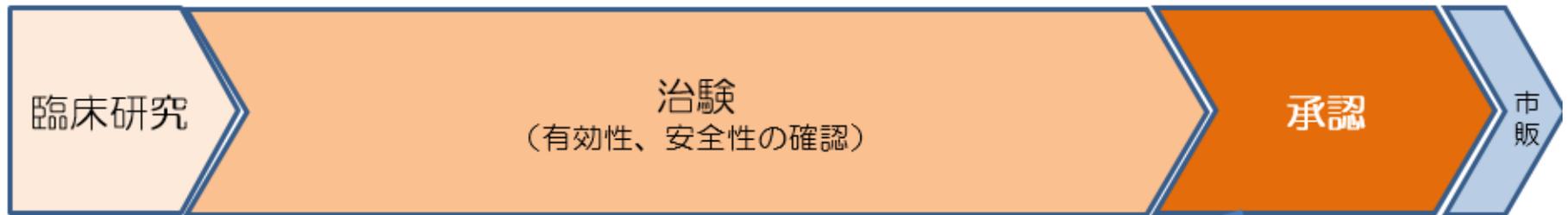
「加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。

# 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】

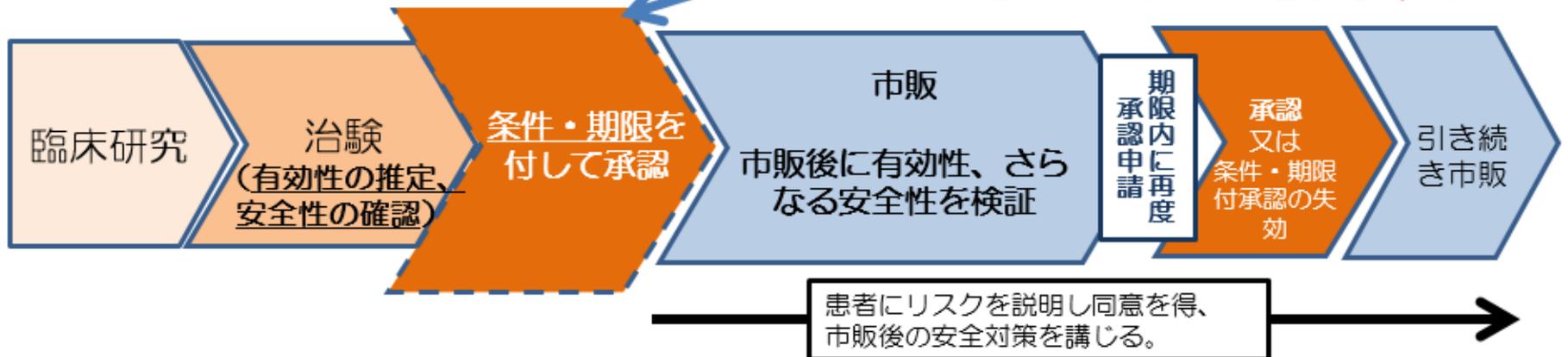
### 【従来の承認までの道筋】

＜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。

# では、有効性に関する情報はどの程度まで要求されるか？

- 再生医療等製品の条件及び期限付承認でも、GCPの下で実施した治験に基づく審査を行うこととしており、有効性のエビデンス確保は、従来のオーファンドラッグの承認と差が無いレベル。
- 今回の法改正では、それを法律上「有効性の推定」として明確に位置づけたもの。

	臨床試験の特徴	有効性のエビデンス特徴	製造販売後の対策
医薬品	○疾患の特性に応じて、必要な規模の臨床試験により評価する	○通常、比較臨床試験で統計的な差が示される	○使用成績調査の実施
オーファンドラッグ	○疾患の希少性により、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合が多い ○比較臨床試験が困難な場合が多い	○統計的に厳密な評価は困難な場合がある	○より多くの症例を収集するため全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施(承認条件) ○適正使用の確保のため、医療機関等を限定(承認条件)
再生医療等製品	○疾患の希少性により、少数例の患者への治験症例で評価せざるを得ない場合が多い ○原料となる細胞が不均質であるため、一定数の限られた治験症例では評価が困難である ○比較臨床試験が困難な場合が多い	○統計的に厳密な評価は困難な場合が多い	○より多くの症例を収集するため全例を対象とした調査や追加臨床試験を実施(承認条件) ○適正使用の確保のため、医療機関等を限定(承認条件) ○承認に7年以内の有効期限を付与

# 再生医療等製品の条件及び期限付承認の類型

有効な既存治療法がない疾患

有効な既存治療法がある疾患

申請段階で得られたエビデンス

単群試験

統計的に確からしい有効性

比較試験

統計的に確からしい  
優位性・非劣性

単群試験

臨床的に意味のある有効例の存在  
有効性の傾向は示されるが、統計的  
な確からしさは未確認  
サロゲート・エンドポイントのみでの  
探索的な有効性が示されること

※ オープンであれば、これまでも医  
薬品等で本承認している水準。

単群

統計的に  
確からしい  
有効性

比較試験

有効性の傾向  
は示されるが、  
統計的な確か  
らしさは未確  
認

製品の  
品質の  
ばらつき  
による

比較試験が実  
施困難な治療  
形態等による

単群試験

臨床的に意味のある有効例の存在  
有効性の傾向は示されるが、統計  
的な確からしさは未確認  
サロゲート・エンドポイントのみでの  
探索的な有効性が示されること

※ 国内の治験に加え、同一、同種製品の国内外の臨床試験情報等も参照

# 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

## 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。

…並びに構造施設規則、生物由来原料基準の改訂を実施

### 【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。

# 再生医療等製品の構造設備規則と製造及び品質管理の基準

## 構造設備規則

- 従来の「**薬局等構造設備規則**」中に**再生医療等製品の製造業に係る規定を追加**
- 区分は一般と包装等の2種類
- 内容は、医薬品・医療機器の無菌医薬品区分・滅菌医療機器区分、特定生物由来医薬品・医療機器等の製造業の規定を参照しつつ、必要な項目を整備
- **再生医療等安全性確保法における特定細胞加工物の製造施設も同様の基準を適用**

## 製造管理及び品質管理の基準 (Good gene, Cell & Tissue Practice)

- 「**再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準**」(GCTP省令)を新設
- 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理(GMP省令)を参照しつつ、設定。
- 再生医療等製品の特性から一部変更した事項(バリデーションとベリフィケーション、ワクチン等を想定した病原性微生物や血液製剤の取り扱いの削除)
- **再生医療等安全性確保法における特定細胞加工物の製造及び品質管理については、基本的に同様の基準を適用**しつつ、医療機関からの委託によって行われる等の業態の違いを反映(回収等)

# GCTP (Good gene, Cell & Tissue Practice)

「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準」

細胞などの原料は、無菌化などの処理を行うことが困難であることなど、再生医療等製品の特性を考慮し、再生医療等製品の品質システムにおける要件を示したもの

- 品質リスクマネジメント
- 製造管理(無菌保証、交叉汚染防止など)
- 品質管理(バリデーション&ベリフィケーション、品質照査)
- 構造設備

## ＜実践の際の要点＞

構造設備(ハード)、品質システム(ソフト)の両面から、個々の製品の品質にどのようなリスクがあるか、そのリスクは管理可能か、受け入れ可能か、という視点から達成レベルを設定し、継続的に改善していくことが求められる

# 生物由来原料基準の改訂(抜粋)

平成26年9月26日厚生労働省告示第375号

## ○動物細胞組織原料

フィーダー細胞など、製品の材料を構成するものでセルバンクを構築しているものについては、使用実績とセルバンクの解析が目的に照らして十分に行われている場合には、動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の確認や記録の保管を不要とする。

## ○反芻動物由来原料

従来は地理的BSEリスクに基づき原産国を規制してきたが、EU等の動向も踏まえ、国際獣疫事務局(OIE)の評価に沿った見直しを行う。

ゼラチンについては、その高度処理工程を踏まえ、プリオンリスクは十分無視できると判断。ウシ乳についても、海外の規制状況、最近の科学的知見等を踏まえ、原産国にかかわらず使用可とする。

## ○承認された医薬品等の利用

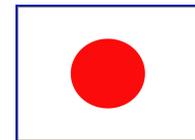
再生医療等製品の原料若しくは材料又はそれらの原材料として、製造販売承認を受けた医薬品等を適切に用いる場合には、当該原材料の使用については基準に適合しているものとする。

## ○ヒト又は動物由来原料を作製する作業の記録

原材料を作製する作業の経過に関する記録はGMPの中で必要に応じて確認する。

# 発出された通知等

- ・再生医療等製品GLP省令施行通知(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・再生医療等製品GCP省令施行通知(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・再生医療等製品GPSP省令施行通知(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・再生医療等製品の製造販売承認申請(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・加工細胞等に係る治験の計画等の届出等(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・再生医療等製品の構造設備規則、GCTP省令、医薬品等GQP省令施行通知(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・医薬品等GVP省令施行通知(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・再生医療等製品の感染症定期報告制度(平成26年8月12日医薬食品局長通知)
- ・加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等(平成26年8月12日参事官通知)
- ・再生医療等製品の製造販売承認申請の留意事項(平成26年8月12日参事官通知)
- ・施行前に行う再生医療等製品の申請等の留意点(平成26年9月18日機器・再生室事務連絡)
- ・再生医療等製品の治験中不具合等報告通知(平成26年10月2日医薬食品局長通知、平成26年10月2日参事官通知)
- ・再生医療等製品添付文書・使用上の注意記載事項通知(平成26年10月2日医薬食品局長通知、安全対策課長通知)
- ・生物由来原料基準施行通知、運用通知(平成26年10月2日医薬食品局長通知、審査管理課長・参事官連名通知)



## II. 再生医療等安全性確保法

# 再生医療等安全性確保法の概要

## 趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、**特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。**

## 法案の内容

### 1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種:iPS細胞等、第2種:体性幹細胞等、第3種:体細胞等。

### 2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
- 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。  
※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。  
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

### 3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

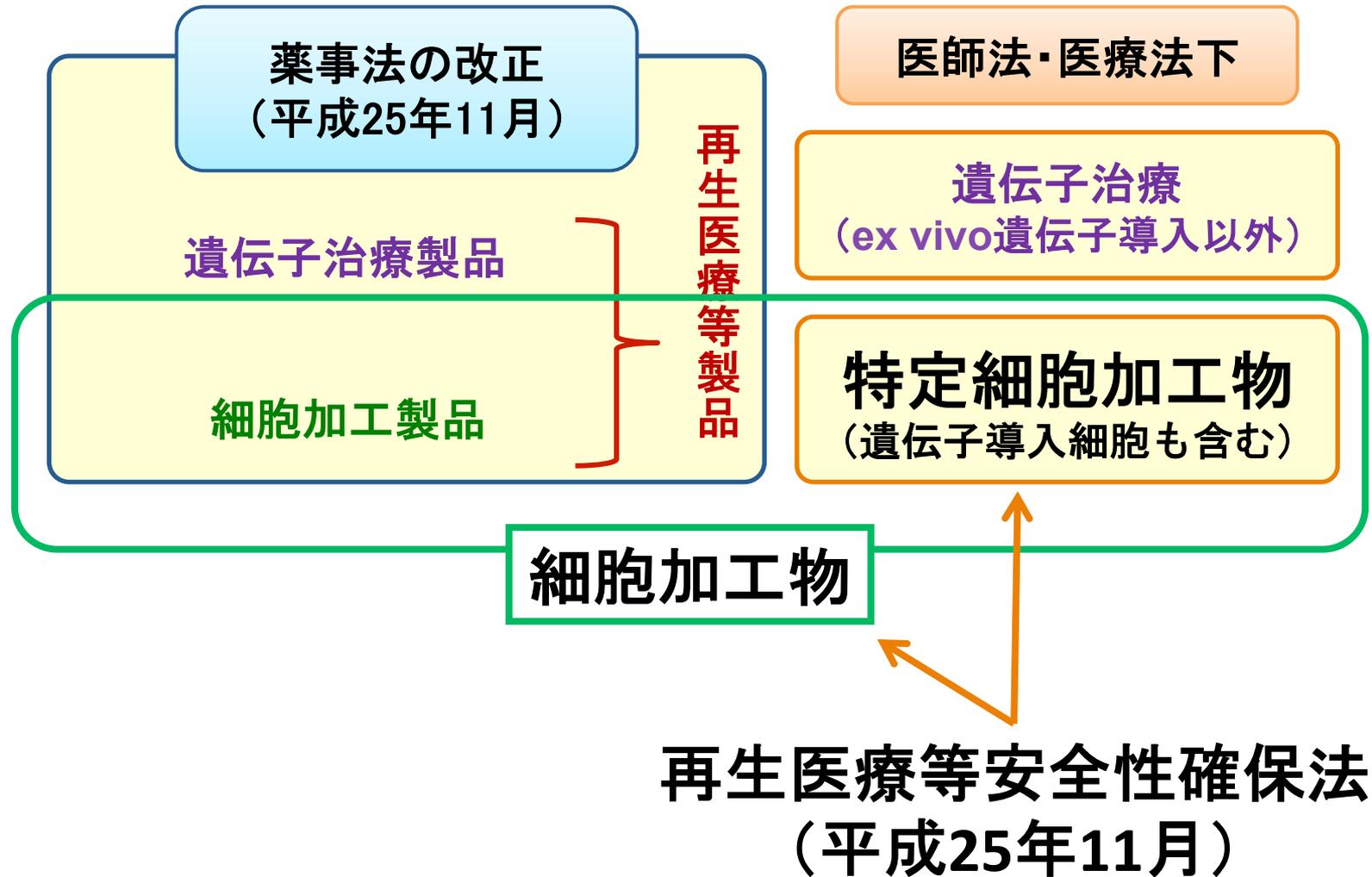
### 4. 特定細胞加工物の製造の許可等

- 特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

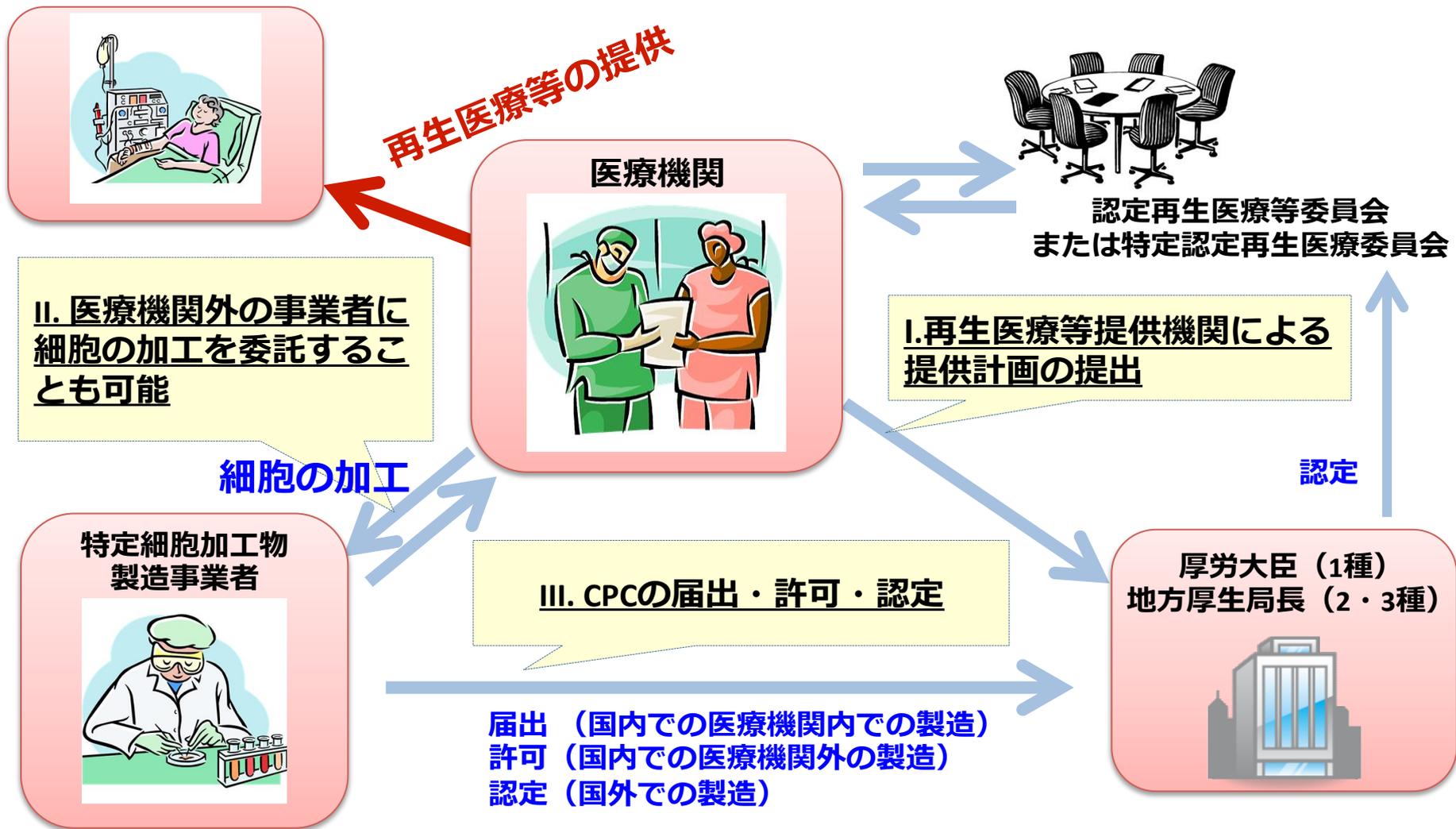
## 施行期日

薬事法等の一部を改正する法律の施行の日(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)

# 「特定細胞加工物」

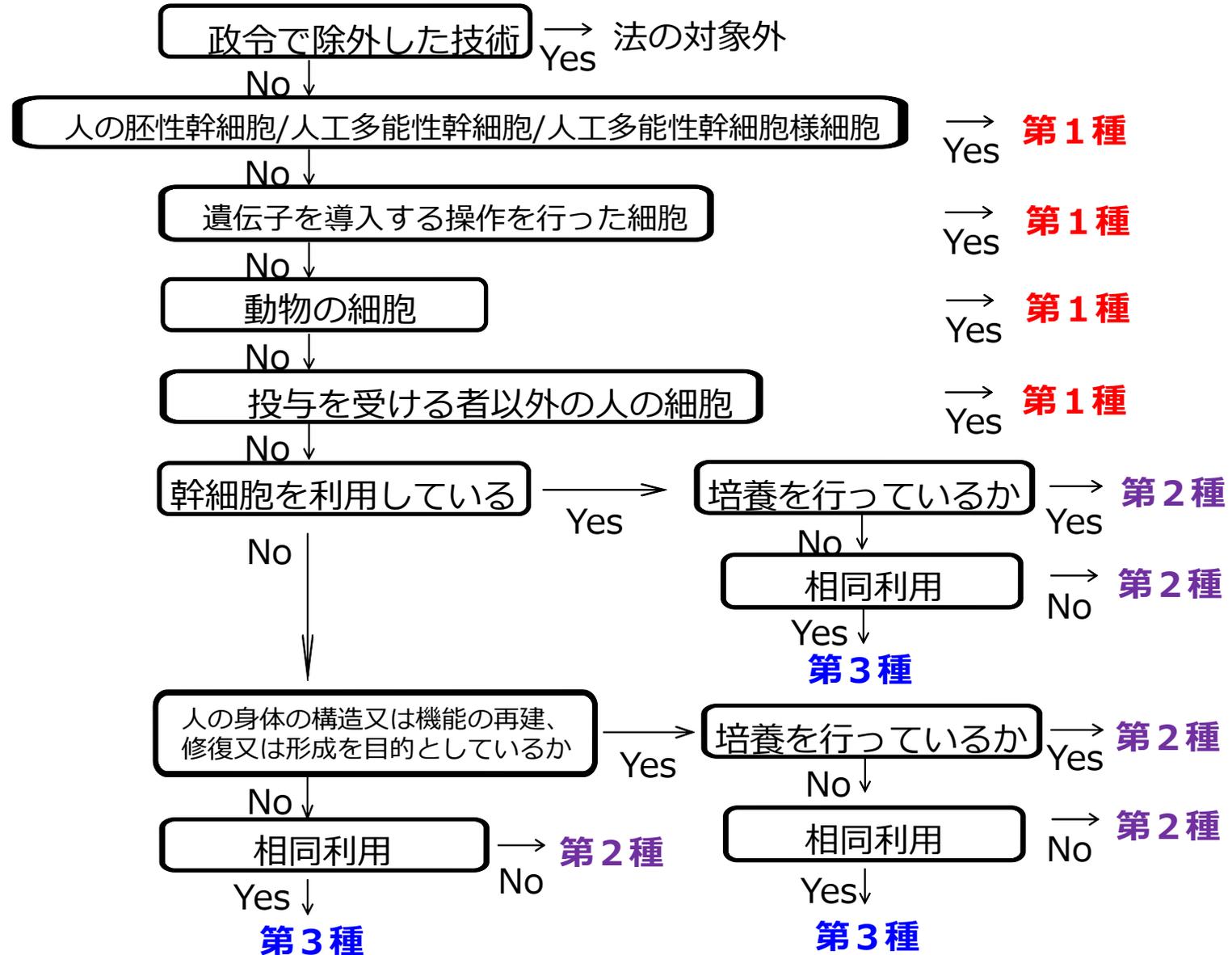


# 再生医療等安全性確保法の概要

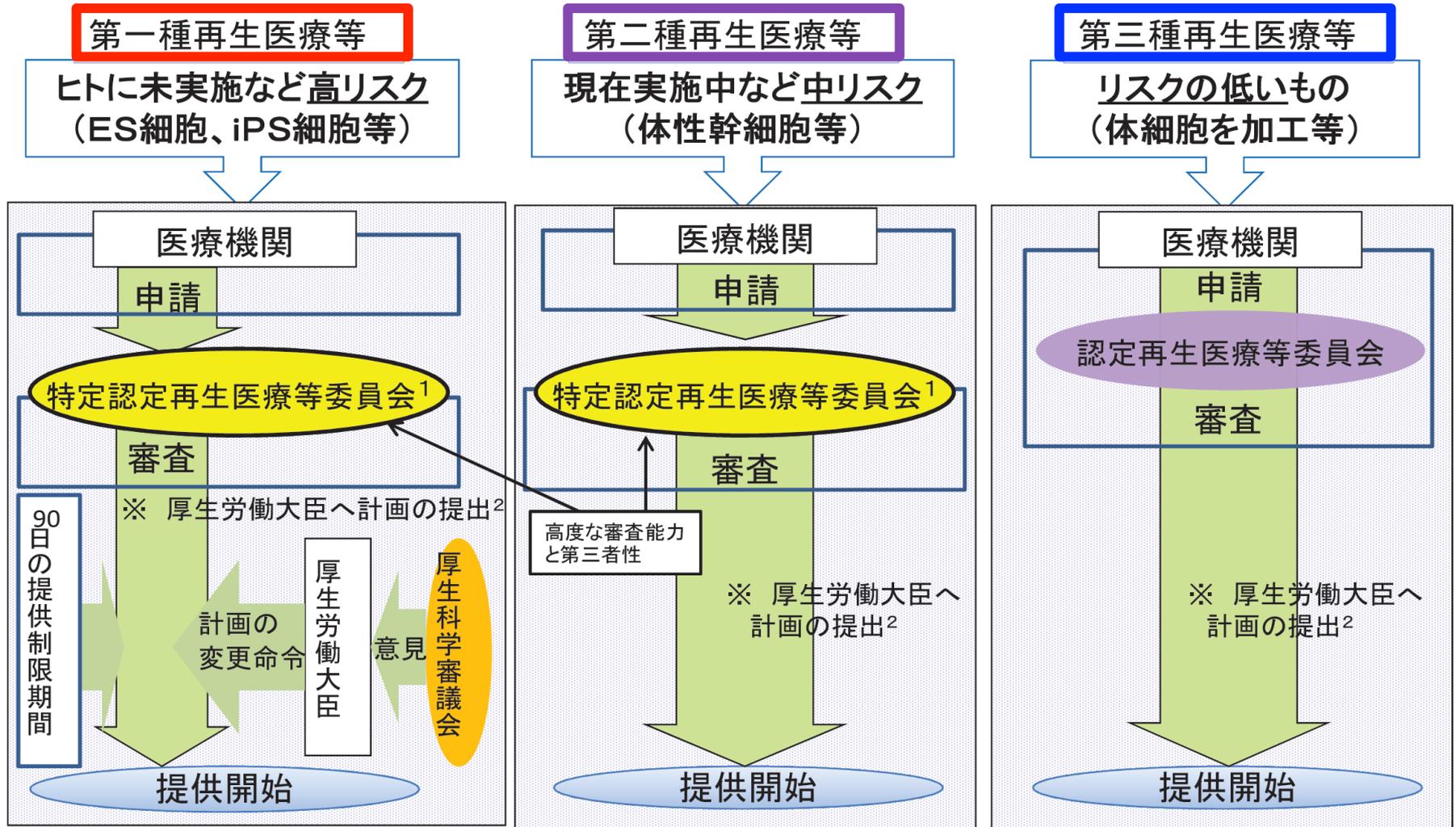


# 第1種・第2種・第3種再生医療等技術のリスク分類

投与細胞のリスク要因 & 治療法の新規性・投与の部位/方法等によるリスク要因 で分類



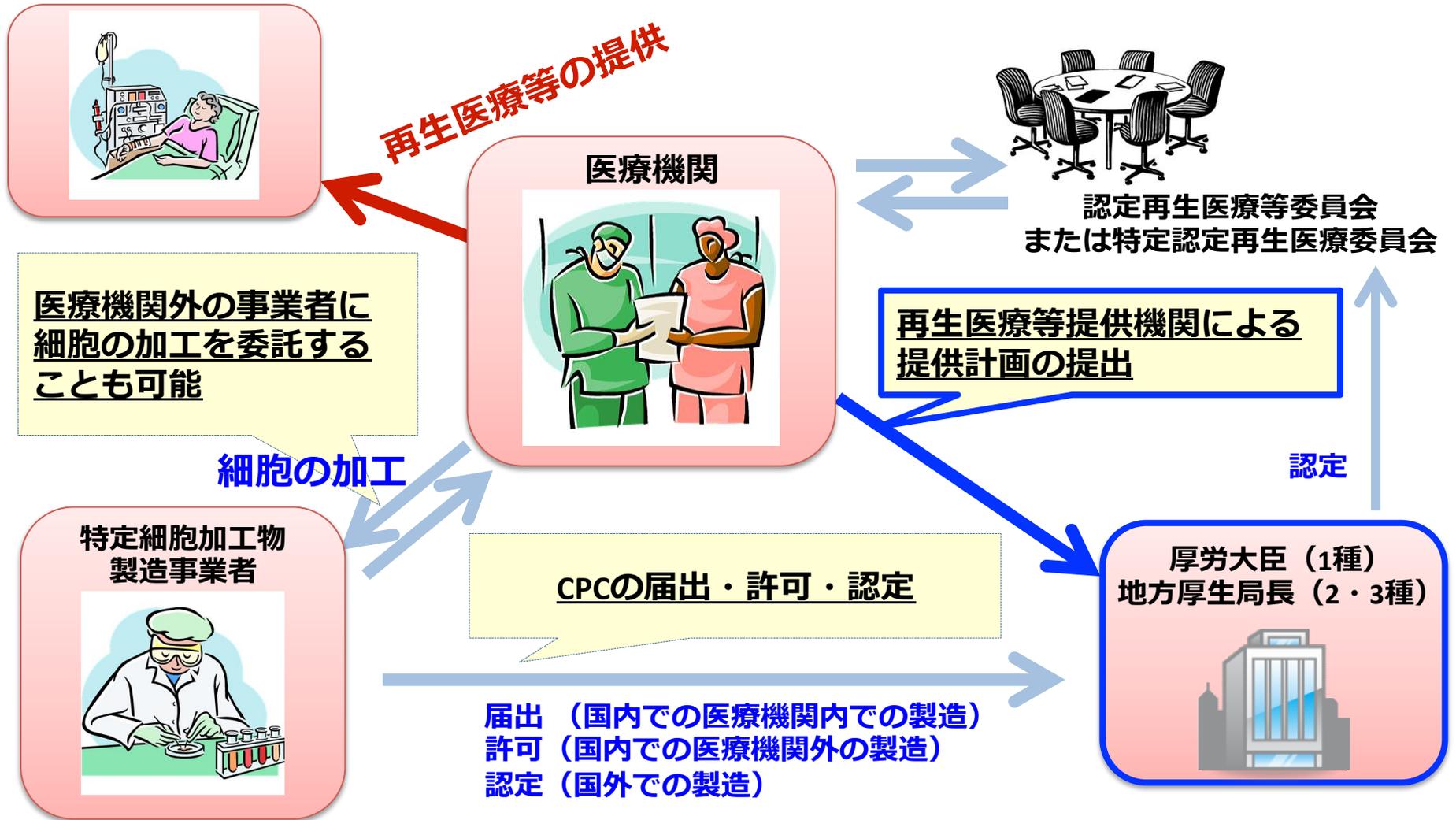
# リスクに応じた再生医療等提供の手続き



(注1)「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手續を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

# 再生医療等安全性確保法の概要



# 医療機関の遵守事項（再生医療等提供基準）

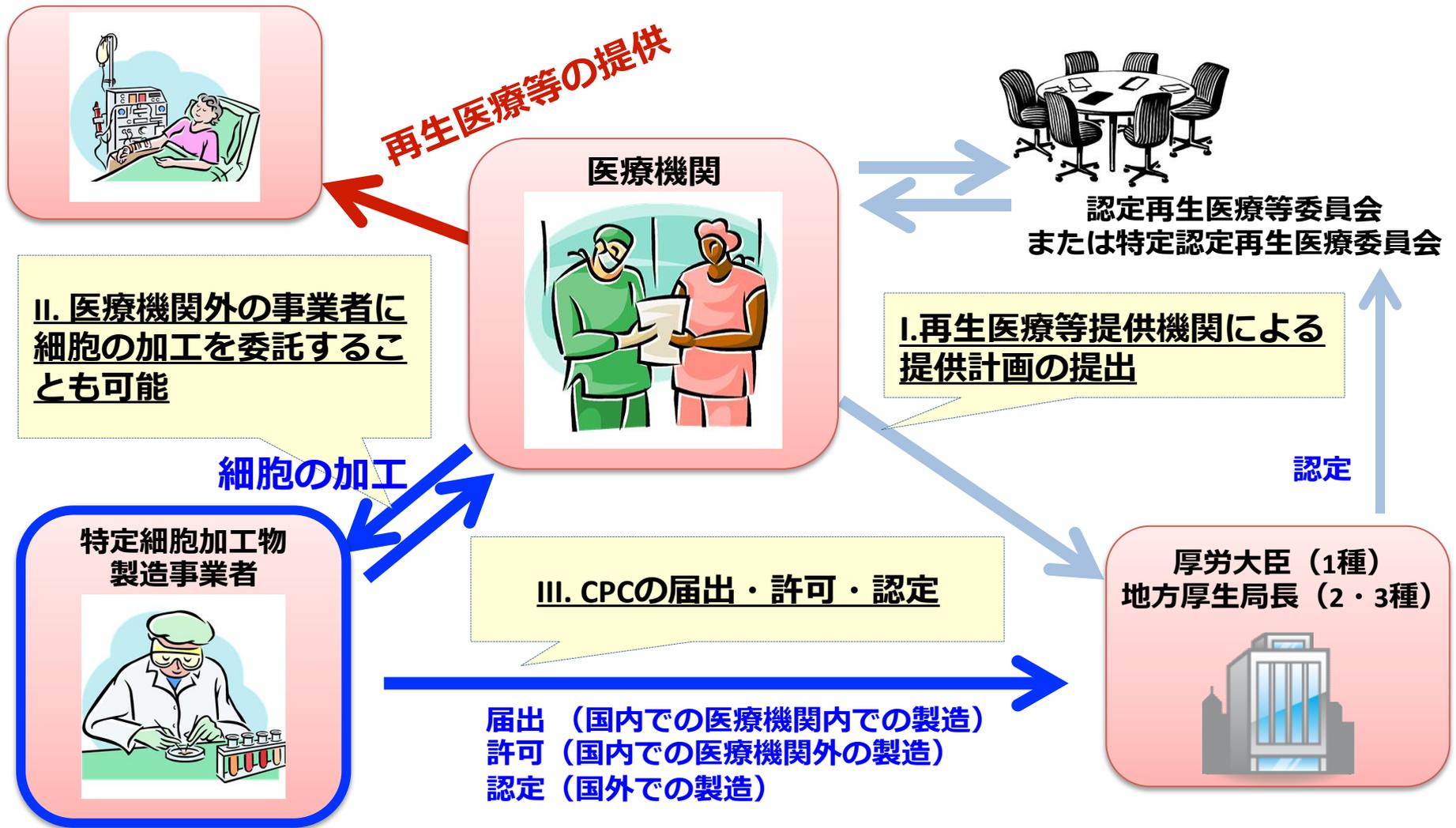
再生医療等を提供する医療機関は、再生医療等提供基準を遵守しなければならない。（法第3条）

## ●再生医療等提供基準（法第3条）

### 【再生医療等提供基準の例】

- ・ 再生医療等を提供する医療機関（病院又は診療所）が有すべき人員・構造設備・その他の施設に関する事項
- ・ 細胞の入手の方法・特定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

# 再生医療等安全性確保法の概要



# 細胞培養加工施設の遵守事項

## 法第2条第8項

「特定細胞加工物製造事業者」とは、特定細胞加工物の製造の許可若しくは認定を受けた者又は特定細胞加工物の製造の届出をした者をいう。

- ・ 国内の医療機関等以外で製造を行う場合 : 許可
  - ・ 国外で製造を行う場合 : 認定
  - ・ 国内の医療機関等内で製造を行う場合 : 届出
- ※ 許可、認定及び届出については細胞加工施設ごとに必要

### ● 構造設備基準（法第42条）

細胞培養加工施設の構造設備は、構造設備に係る基準に適合したものでなければならない

### ● 製造管理・品質管理等の基準（法第44条）

特定細胞加工物製造事業者は、製造管理・品質管理等の基準を遵守しなければならない

（基準の内容）細胞加工物の製造及び品質管理の方法、試験検査の実施方法、保管の方法等

# 改正薬事法との比較

	再生医療等安全性確保法	改正薬事法（再生医療等製品）
構造設備	<u>法第42条に基づく基準（省令）</u> 院外：許可（PMDA調査） 海外：認定（PMDA調査） 院内等：届出	<u>薬局等構造設備規則</u> （PMDA調査）
製造管理・品質管理等	<u>法第44条に基づく基準（省令）</u> ＊ 場合により厚生労働大臣又はPMDAによる立入検査又は質問	<u>GCTP省令</u> （PMDA調査）

- ・ 法第42条、第44条ともに、再生医療等技術のリスク分類、特定細胞加工物の製造場所が院内か院外かに関わらず、**同じ基準が適用**される。
- ・ 細胞培養加工施設の許可、認定又は届出にあたり必要になるのは法第42条への適合。

# III. 海外の規制との比較

# 細胞・組織加工製品の薬事規制

	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	PMDA & MHLW	FDA	EMA (臨床試験, 製造承認, 保険収載は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤または医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発)の場合のみ必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須
安全性のみでの条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例)	Hospital Exemption (各国規制当局の定める品質基準に基づく承認, 効力は当該国内に限定)
臨床試験を建前・前提とした未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法(治験薬を特定細胞加工物として治験参加者以外に適用)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局による承認, 効力は当該国内に限定)
未承認製品(臨床試験を建前としない)の使用	再生医療等安全性確保法(特定細胞加工物)	なし	Special Exemption (各国規制当局による承認, 効力は当該国内に限定)

# 「再生医療等製品」



「再生医療等製品」とは、次に掲げるもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）であって、政令で定めるものをいう。

- 一. 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
  - イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
  - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 二. 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

≈ 351HCT/Ps



(Human Cells and Tissues and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Under Section 351 of the Public Health Service Act)  
[21 CFR Part 1271]・・・作用の主様式により生物製剤又は医療機器

≈ ATMP



(Advanced Therapy Medicinal Products)  
[Regulation (EC) No 1394/2007]・・・作用の主様式に拘らず医薬品

# 希少／重篤疾病治療用製品・革新的製品の 迅速審査・早期承認のための制度

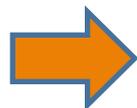


日本	米国	EU
優先審査	Priority Review	
条件付承認 抗がん剤 希少疾病用製品 条件・期限付承認 再生医療等製品	Accelerated approval for serious or life- threatening illnesses	Conditional MA MA under exceptional circumstances
先駆け審査指定制度	Break through therapy & Fast Track designation	

各国規制当局は新規製品に患者が早くアクセスできるようにするための独自の制度をもつが、ある程度の類似性はある。

# 「有効性の推定」(臨床上のベネフィット) Likely to predict efficacy (clinical benefit)

- 探索的試験におけるサロゲートエンドポイントのような限定されたデータに基づいて製品を承認
- 米国FDAによる**迅速承認制度 (accelerated approval)**に類似  
(**臨床上のベネフィットを合理的に推定できるサロゲートエンドポイント**への効果で承認)
- 希少疾病用医薬品・医療機器の承認においてはすでに経験がある



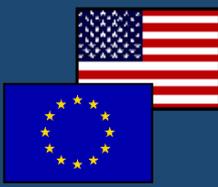
## Ref.) USFDA--Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses (57 FR 58958, Dec. 11, 1992)

- It applies to certain new drug products in treating **serious or life-threatening illnesses** and that provide meaningful therapeutic benefit to patients over existing treatments.
- Approval based on a **surrogate endpoint** or on an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity.
- The drug product has an effect on a **surrogate endpoint** that is **reasonably likely to predict clinical benefit** or on the basis of an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity..
- Approval will be subject to the requirement that the applicant study the drug further, to verify and describe its **clinical benefit (such as OS)**.
- Postmarketing studies would usually be studies already underway.
- FDA may **withdraw approval**, if a **postmarketing clinical study fails** to verify clinical benefit;  
.....

# 再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)の実用化 における主な科学的課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセル・バンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法/セル・バンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

# 米国・EUにおける細胞・組織の取扱い基準(GTP)



## 米国:

- Good Tissue Practices 21CFR 1271.210
- Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) [December 2011, CBER/FDA]

## EU:

- Tissues & Cells Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC, 2006/86/EC

⇒ ヒト細胞・組織の提供、採取、試験、加工、保管、運搬に関する基準 (Good Practices)

⇒ 基準 (Standards) はどこに? ... USP (米) と EDQM (EU)

# USP Standards for Cell Therapies



## Chapters- Official

## Proposed Chapters Pharmacopeial Forum (PF)

## Monographs

**Cell & Gene Therapy  
Products <1046>**

**<1047> Gene  
Therapy Products**

**<1046> Cell  
Therapy Products**

**<1027> Flow  
Cytometry**

**<92> Cytokines  
& Growth Factors**

**Ancillary Materials  
<1043>**

**<90> FBS  
Specifications**

**<1024>  
Bovine Serum**

**<xxxx>  
Process reagents**

**<xxxx>  
Cryopreservation**

**Monographs and  
Associated  
Reference Standards**  
- Cell Therapy  
- Gene Therapy  
- Tissue products

**Chapters and RS:**  
- Ancillary Materials

# Ancillary Materials (AM, 製造関連物質)



1. 生物学的・生化学的物質で、細胞、遺伝子、組織を加工して製造される製品ないし細胞培養に由来する治療薬(例: ワクチン、タンパク質)。これらの物質は、最終製品に含まれることを意図されているものではない。
2. エンドユーザーには最高品質のAMが必要, 規制側もAMには最高の品質を要求すべき
3. USP-NFに含まれる、または含むべきAM :
  - ◆ Protein A\*
  - ◆ Fetal Bovine Serum\*
  - ◆ Trypsin, Collagenase, DNA Nuclease
  - ◆ Transferrin
  - ◆ Interleukin-4\*
  - ◆ FGF, GM-CSF and other Cytokines and Growth Factors

\*USP-NFに公的基準のあるもの

# Risk-based Classification of Ancillary Materials



- USP chapter <1043> には、**リスクに応じた4段階のカテゴリー**が例示とともに示されている。
  - Tier 1 低リスク**: 治療用医薬品、生物製剤、医療機器または埋植物としての用途を持ち高度な評価がなされたもの
  - Tier 2 低リスク**: 製造関連物質としての用途を持ち、GMPに従って製造され、十分に特性解析されたもの
  - Tier 3 中リスク**: 製造関連物質としての用途を持たないもの(往々にして体外診断用や試験薬として製造される)
  - Tier 4 高リスク**: cGMPに従って製造されたものではないもの、及び細胞調製の用途を持たないもの
- 例示されている表はあくまで参考である。
- リスクアセスメントにおいては、これらの他、製造の中でのどれだけの量をどの段階で使用するかということについて加味して考える必要がある。

London, 21 May 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/410869/2006

## 4.2.1 *Starting and raw materials*

The manufacturing process of CBMP usually does not include terminal sterilisation, purification steps, viral removal and/or inactivation steps. Therefore, stringent sourcing requirements and acceptance criteria for all materials derived from human or animal origin should be adequately defined according to their intended use.

When the raw materials, reagents and/or excipients have a marketing authorisation or mentioned in a Pharmacopoeia, appropriate references may be given.

### Adventitious agents

A critical aspect is to establish that CBMP are free from adventitious microbial agents (viruses, mycoplasma, bacteria, fungi). The contamination could originate from the starting or raw materials (see above), or adventitiously introduced during the manufacturing process. A risk assessment should be performed to evaluate the possibility of reactivation of cryptic (integrated, quiescent) forms of adventitious agents. A thorough testing for the absence of bacteria, fungi and mycoplasma shall be performed at the level of finished product. These tests should be performed with the current methodologies described in the European pharmacopoeia for cell based products<sup>28</sup>. In cases where the short shelf life of the CBMP is prohibitive for the testing of absence of bacteria under the Eur Ph. requirements, alternative validated testing methods may be acceptable, if justified.

The quality of biologically active additives in culture media such as growth factors, cytokines and antibodies, should be documented with respect to identity, purity, sterility and biological activity and absence of adventitious agents. It is recommended to keep the use of such materials to a minimal and to avoid the use of reagents with sensitisation potential e.g.  $\beta$ -lactam antibiotics.

# Need for quality standards for raw materials used in the ATMPs manufacture



Symposium organized by



Raw materials for production of cell-based and gene therapy products (3 April 2013, Strasbourg, France)



- Draft of the general chapter  
<http://agora-gmp.org/wp-content/uploads/2014/10/Draft-EP-5-2-12-Raw-Materials-for-ATMP.pdf>
- Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
- Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)
- British Standard Institute (BSI) initiative on raw materials for ATMPs (PAS157, Draft, Review end date:10 Dec 2014): The selection of materials of biological origin used in the design and development of cell-based medicinal products for clinical application

# 国際規制調和・工業規格化の動き



## PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

- EFTA(欧州自由貿易連合)を中心に1970年10月に結成発足
- 米国も含め40カ国近くが加盟しており医薬品のGMPの国際標準となりつつある
- 日本も2014年7月1日に加盟



## ICH (International Conference on Harmonization)

- 遺伝子治療製品についてはDiscussion Groupによるガイドライン案作成実績(3件)
- 細胞組織製品についてはは、Regulators Forum Cell Therapy Groupという形での意見交換
- 細胞組織製品に関する正式なガイドライン作成班はまだない



## APEC (Asia Pacific Economic Cooperation)

- Life Sciences Innovation Forumの下部にあるRegulatory Harmonization Steering Committeeで標準化・ガイドライン作成を議論
- APEC/LSIF Stem Cell QA/QC Workshop (2011, Bangkok)
- 2012に細胞・組織を利用した医療の規制を集中討議課題に決定

⇒Governance Team: 米国, EU, カナダ, シンガポール, タイ, 台湾, 韓国, EDQM

(日本は??)



## ISO (International Organization for Standardization)

- TC194 ISO13022 「ヒト由来生細胞を含む医療機器」(2012)など

## IABS (International Alliance for Biological Standardization)

- 細胞治療・遺伝子治療委員会設置(2013, 委員長: 早川堯夫(近畿大学))
- 第1回ワークショップ(2014年3月 京都)
- 第2回ワークショップ(2015年2月 東京)



World Health Organization



# まとめ

1. 『薬機法』および『再生医療等安全性確保法』等の成立により、我が国の再生医療・細胞治療の実用化が加速されることが期待される。
2. 新しい規制にはわが国特有のものがあるが、考え方自体は海外の規制に共通点を見出すことができる。
3. 細胞加工製品については、**国際的な規制調和の動きは、まだ本格的とは言えない。**
4. ただ、そうであっても、**議論には最初の段階から加わり、日本としての考え方を主張していくことが重要。**



既に出来てしまった枠組みに後から乗るのは、多くの妥協が必要となってしまうと同時に、国内で承認された製品の海外へのビジネス展開を困難にしてしまう。

細胞加工製品は、**製造工程中での感染因子不活化・除去がほぼ不可能であること、製法変更時の新旧製品の同等性についての考え方が確立されていないことから、国際展開においては生物由来原料に関する各国の考え方に特に注意が必要。**

# Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

E-mail: [yoji@nihs.go.jp](mailto:yoji@nihs.go.jp)



「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>

twitter  @secpscell

