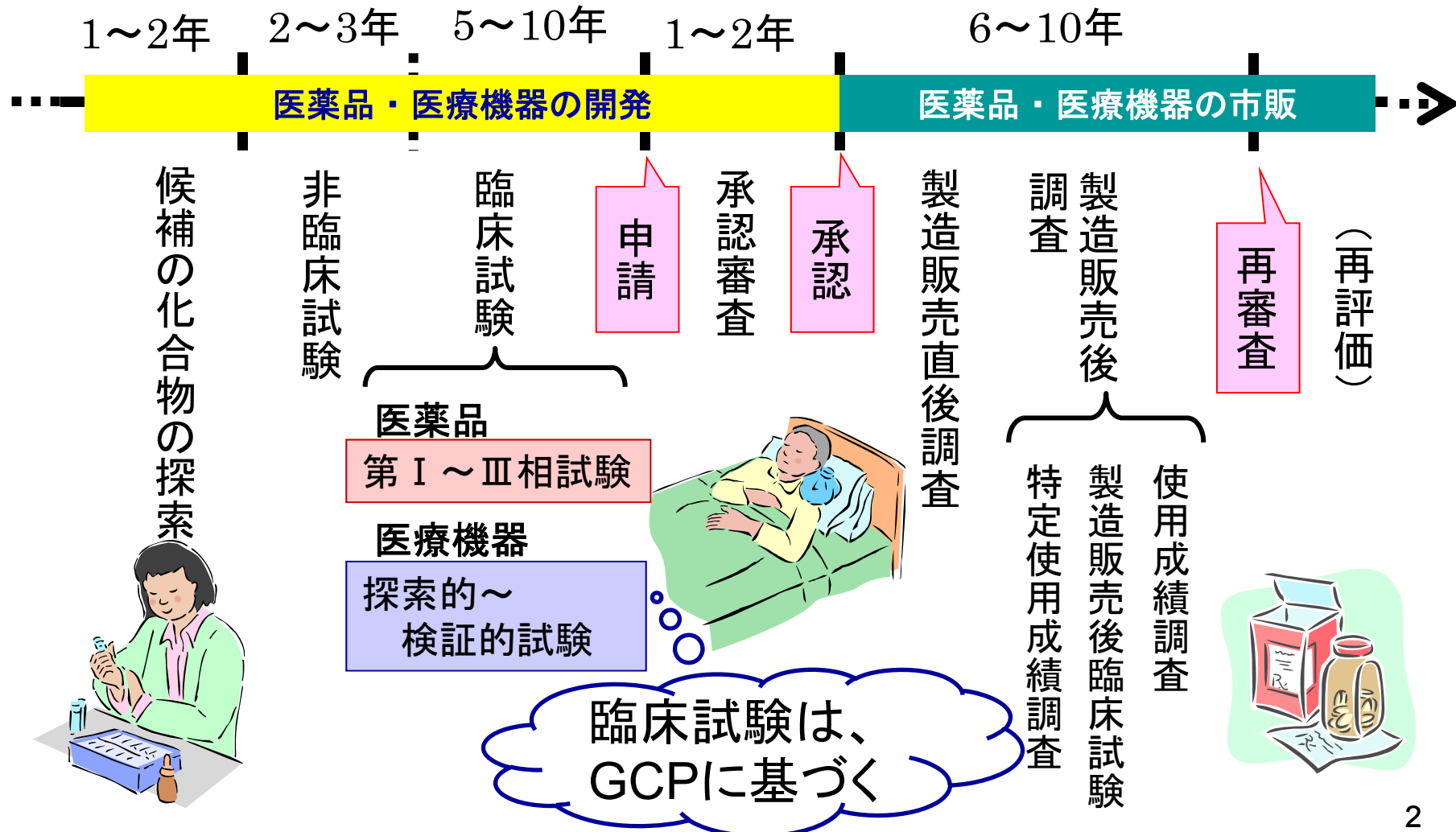
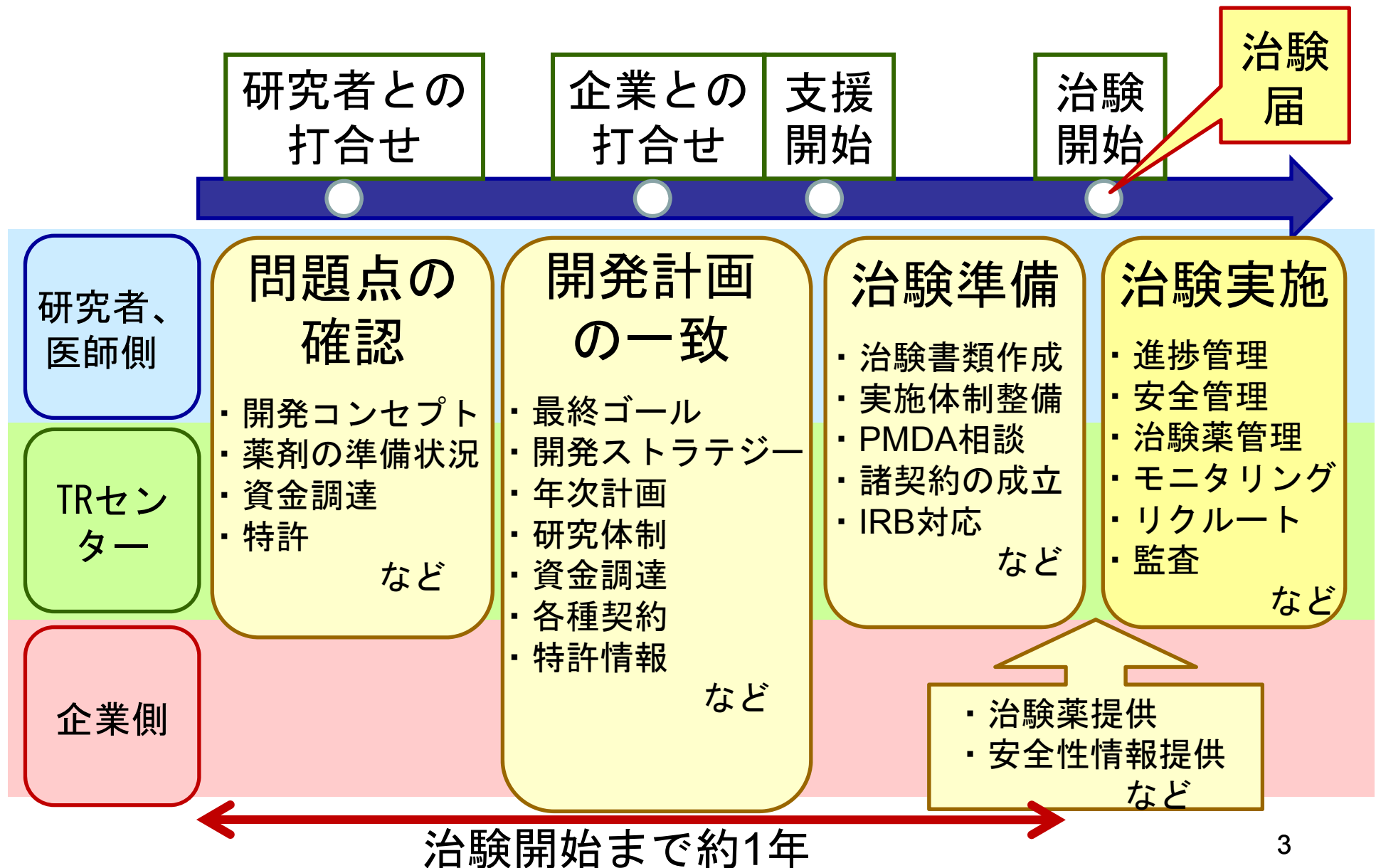


第1章：医師主導治験の進め方 ～医薬品について～

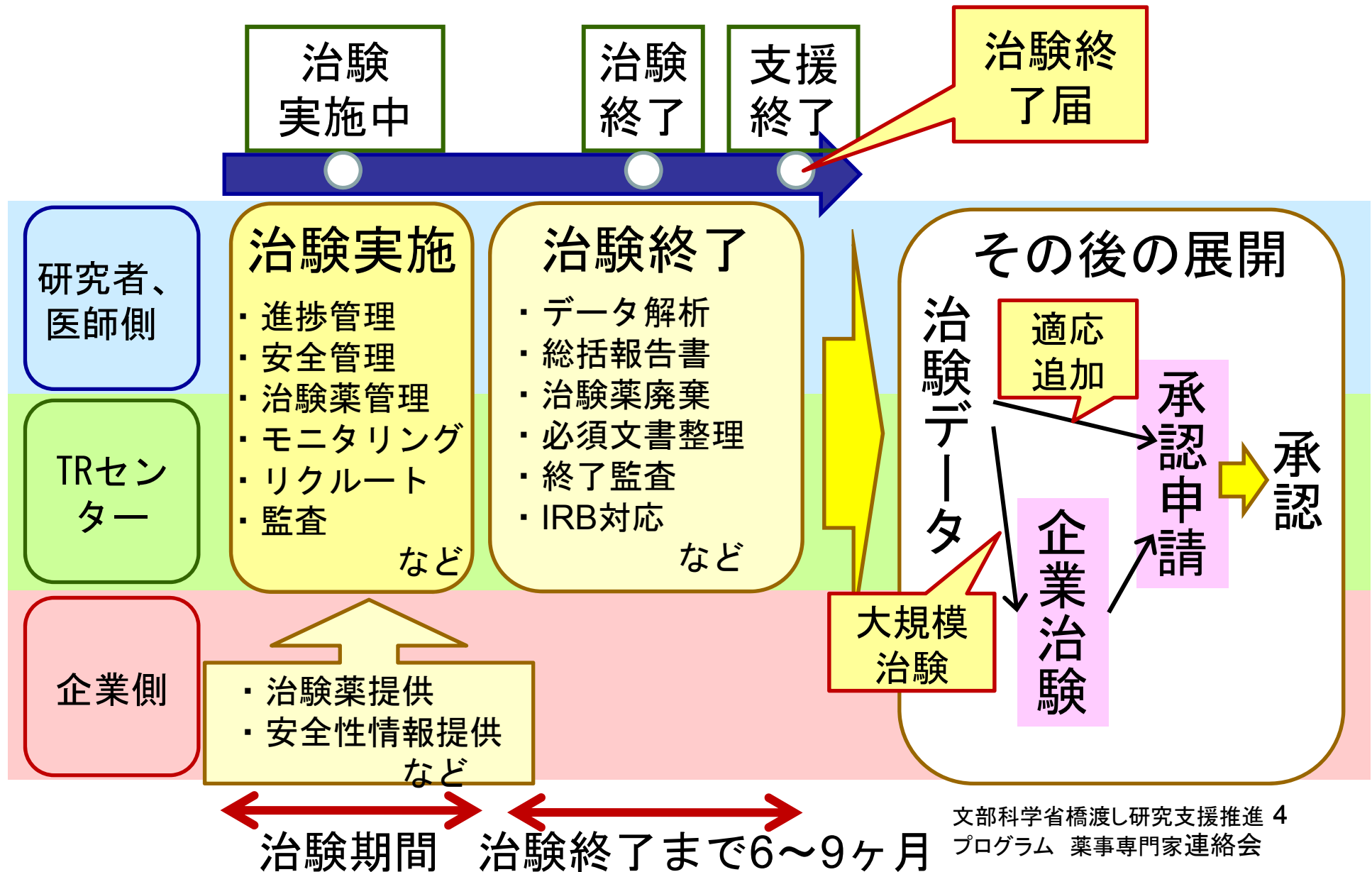
医薬品・医療機器の開発から市販まで



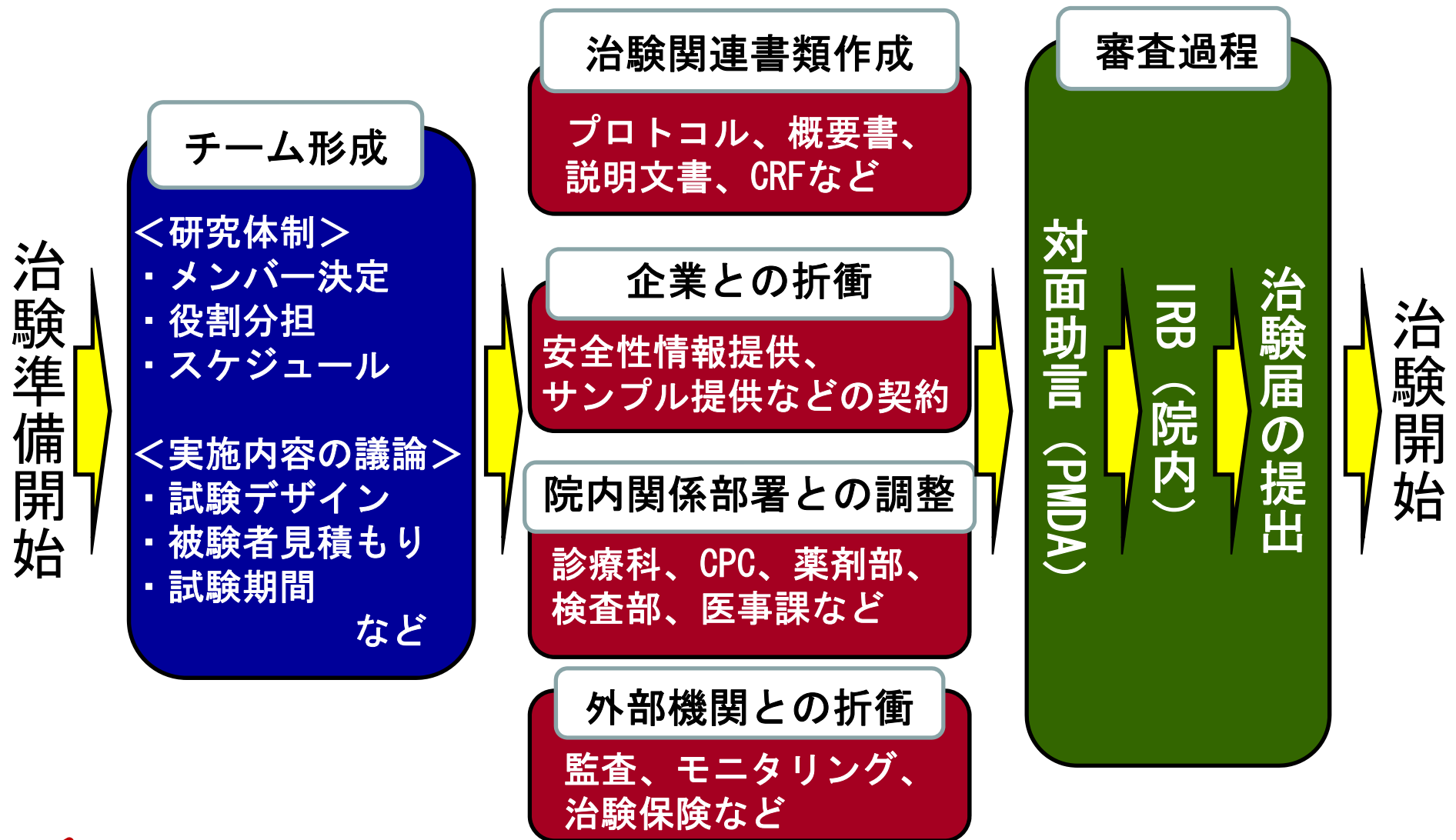
医師主導治験の主な流れ 〈準備～開始まで〉



医師主導治験の主な流れ〈実施～終了まで〉



作業内容の具体例 〈治験準備のフロー〉



治験準備期間 6~9か月

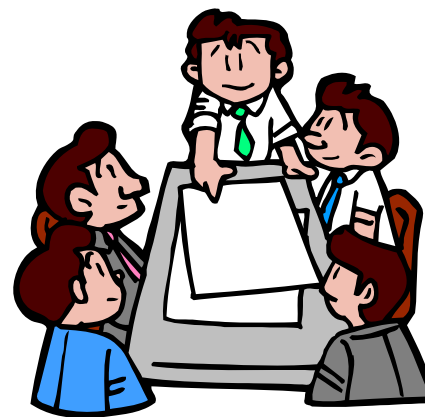
1. 治験準備に必要なチーム・会議

チーム形成

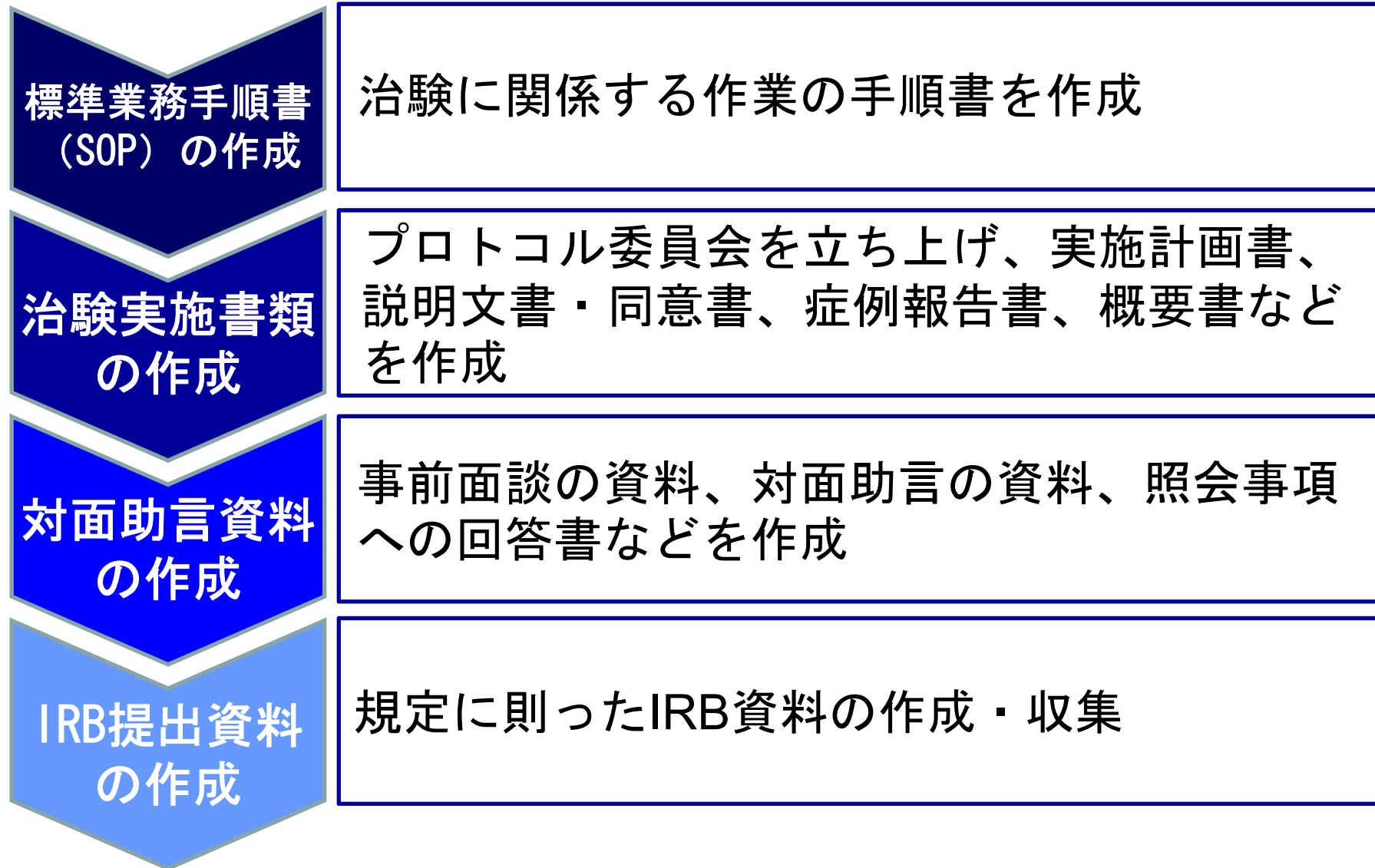
- 責任医師、分担医師
- プロジェクトマネジャー
- 薬事専門家
- 統計専門家
- データマネジャー
- 安全情報管理者
- 記録/文書管理者
- 臨床試験コーディネータ (CRC)
- メディカルライター
- 契約担当者
- 製剤担当者

委員会・WG

- プロトコル委員会
- ワーキング会議
- 治験薬提供企業との会議（契約など）
- 内部部署との打合せ
- 外部機関との打合せ
- その他打合せ など



2. 治験関連書類の作成



3. 内部部署や外部機関との調整

内部部署

診療科、手術部、ICU
被験者の安全管理

薬剤部
治験薬管理

検査部
各種検査

CPC
細胞調製・管理

医事課
費用計算 など

外部機関

監査機関
監査の実施

モニタリング機関
モニタリングの実施

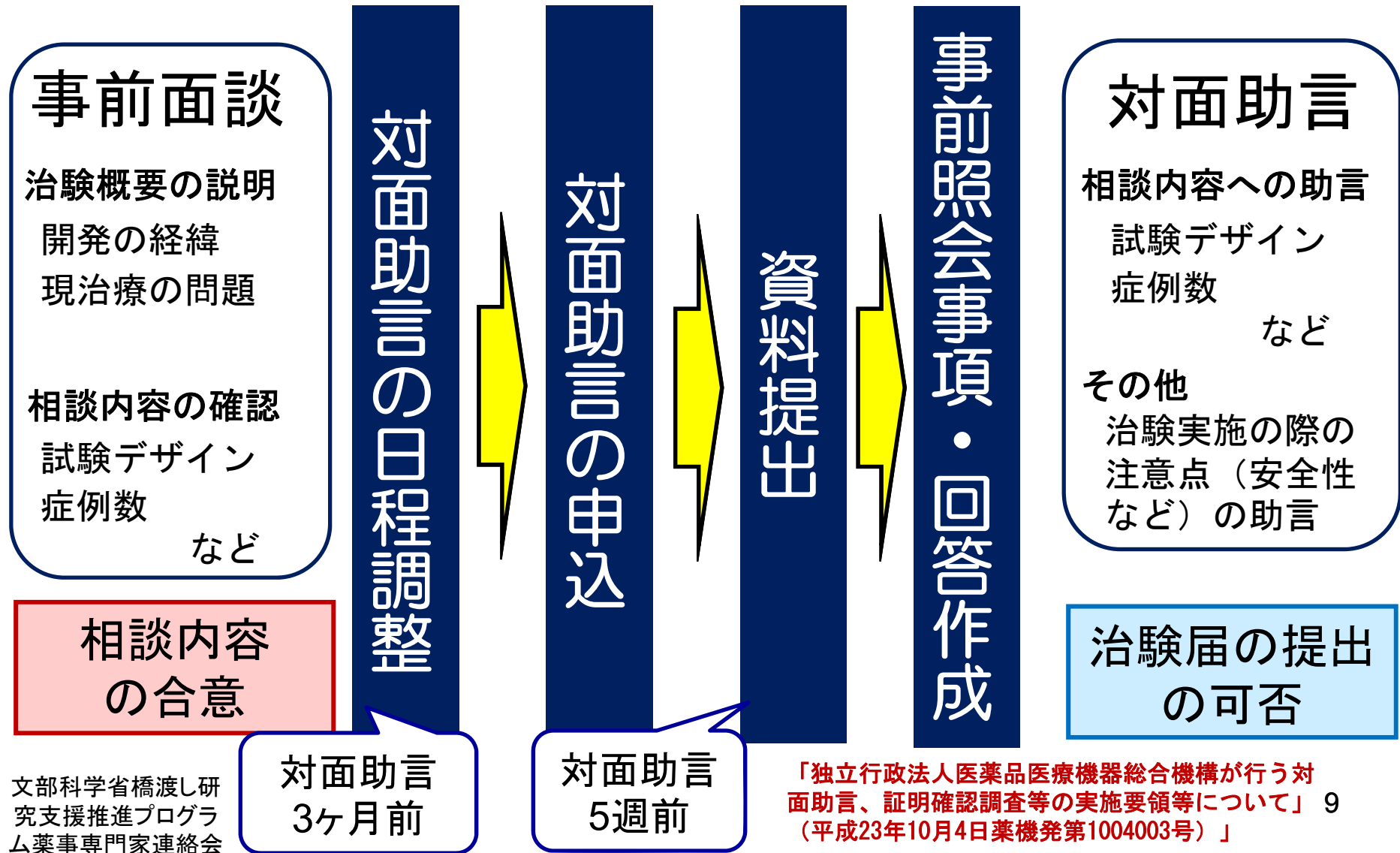
治験保険会社
被験者の補償

検査会社
治験に特化した検査

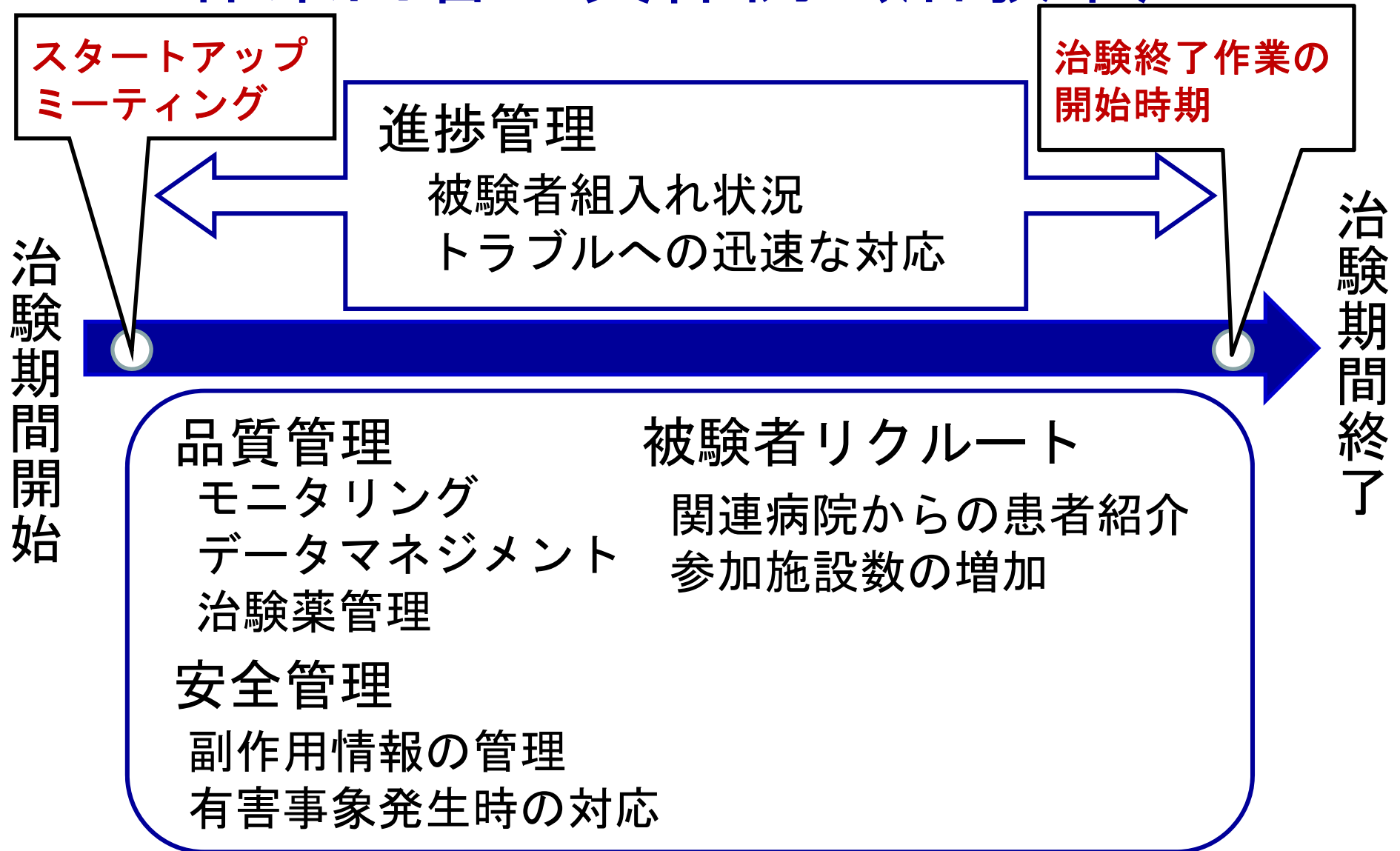
治験業務委託会社
その他業務の委託

4. PMDAとの折衝

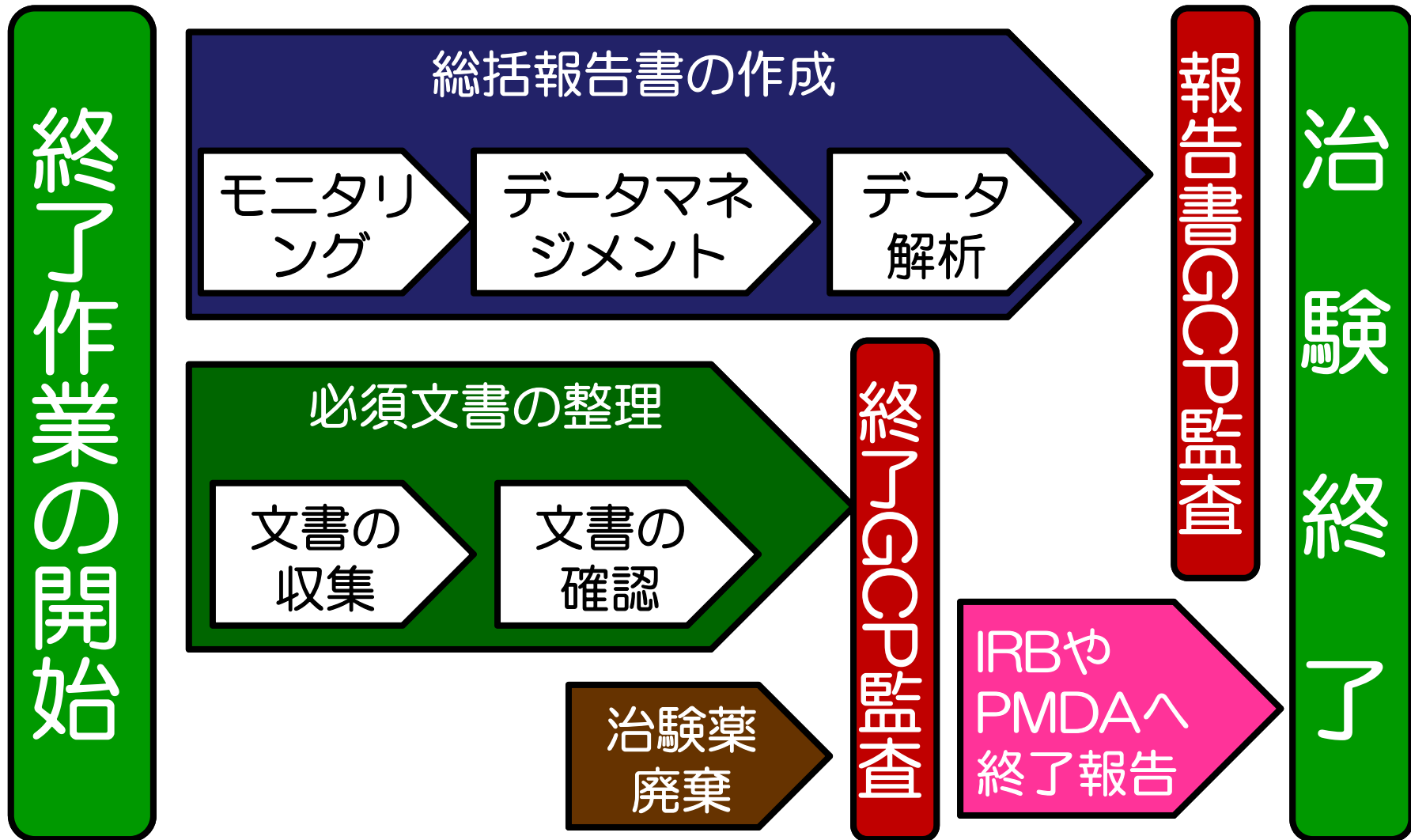
～効率よく治験を進めるために～



作業内容の具体例 〈治験中〉



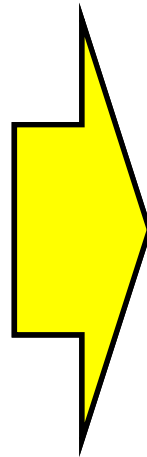
作業内容の具体例 〈治験終了のフロー〉



1. 終了に向けた進捗会議

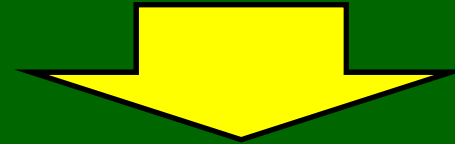
ワーキング・グループ

- 研究者グループ
- プロジェクト
マネージャー
- 統計解析責任者
- データ
マネージャー
- 治験薬廃棄担当者
- 文書管理担当者

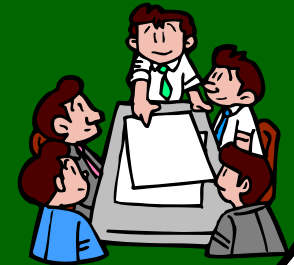


ワーキング会議

担当する作業の確認する。
スケジュールの確認する。



- 月に一度進捗会議を開催。
- スケジュールの確認
 - マンパワーの調整
 - 問題点の確認

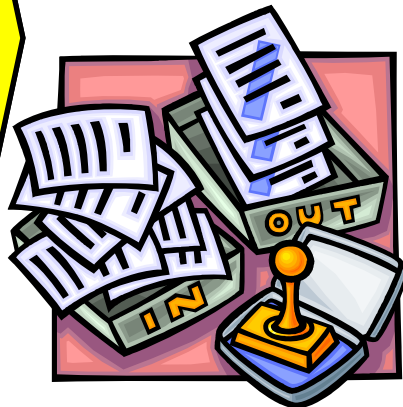


2. モニタリング

～データの品質管理①～
(CRF固定作業)

治験責任医師

CRFの作成



SDV及び
クエリ



CRFの固定



データ管理担当者へ

最終モニタリング報告
書の作成

IRBへ報告

3. データマネジメント

～データの品質管理②～
(データ固定作業)

データ管理担当者

データ入力

有害事象・併用薬コーディングのレビュー



逸脱症例の検討

データ読み合わせ

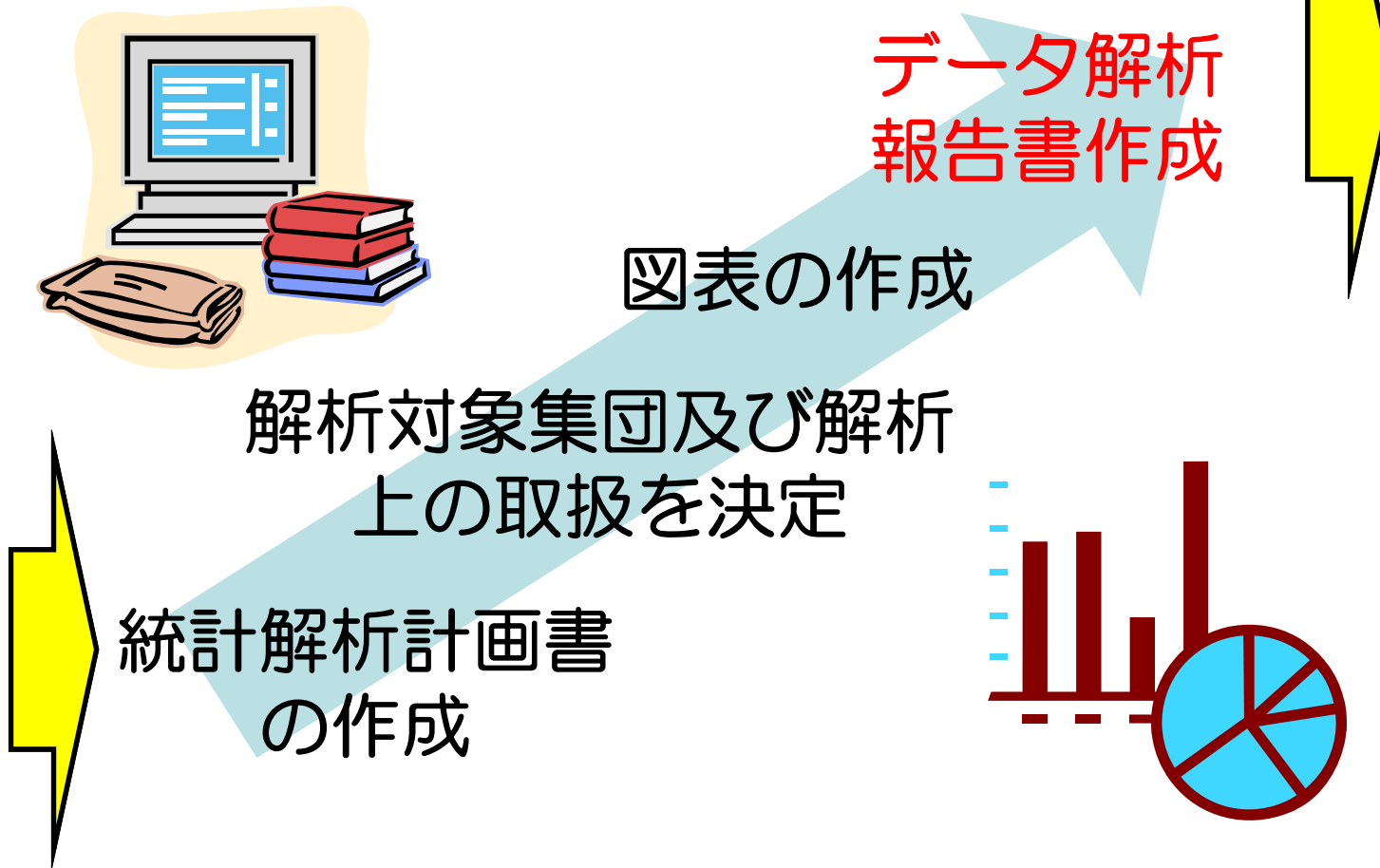
データ固定

統計解析責任者へ

4. データ解析

～データの品質管理③～
(データ解析作業)

統計解析責任者



総括報告書へ併合

5. 総括報告書の作成

研究者グループ

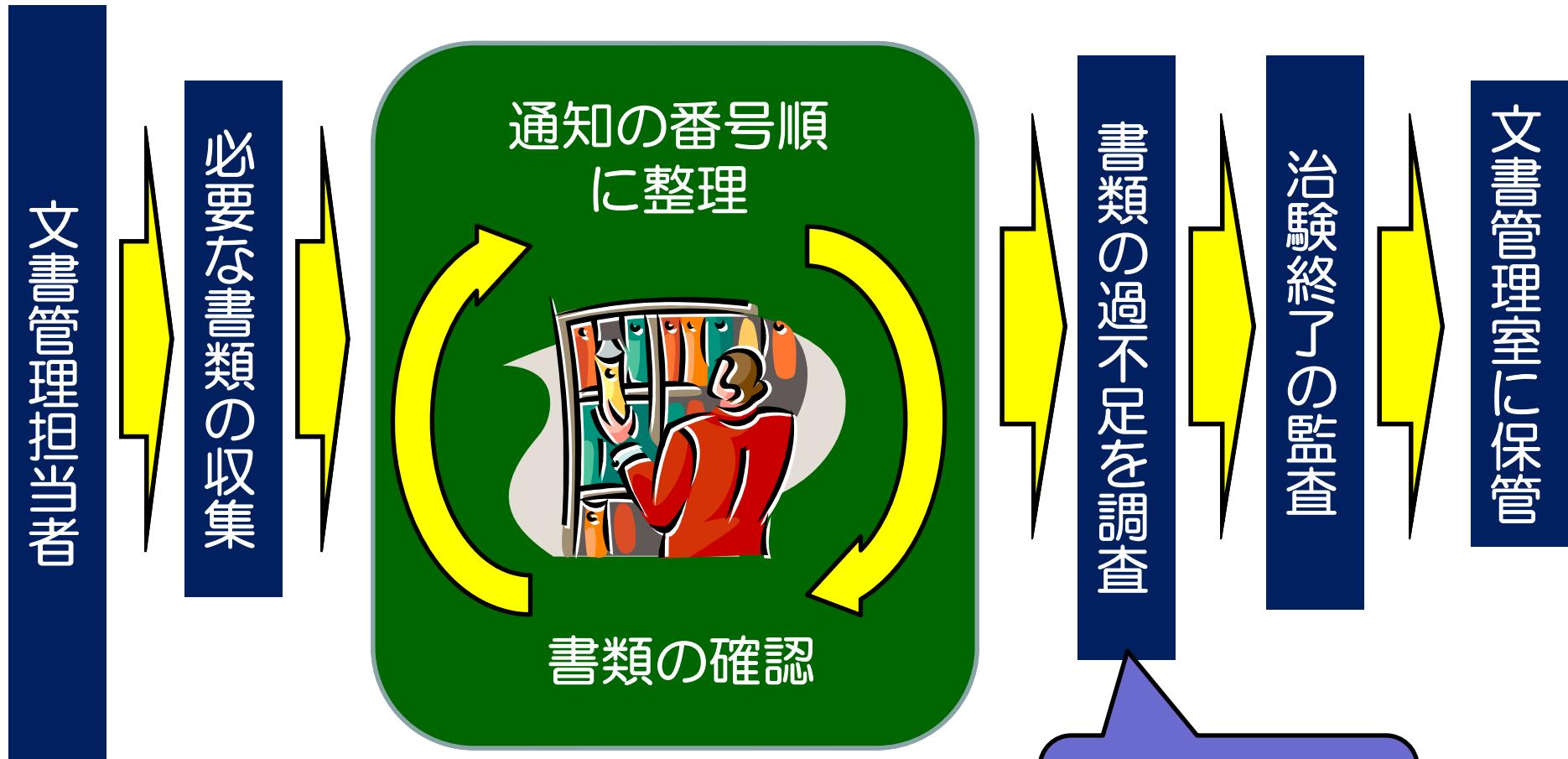


品質管理部門

厚生省薬務局審査課長「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（平成8年5月1日付薬審第335号）」

16

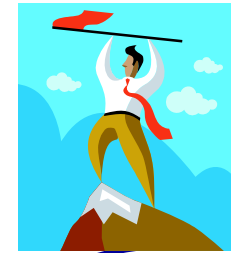
6. GCP必須文書の整理



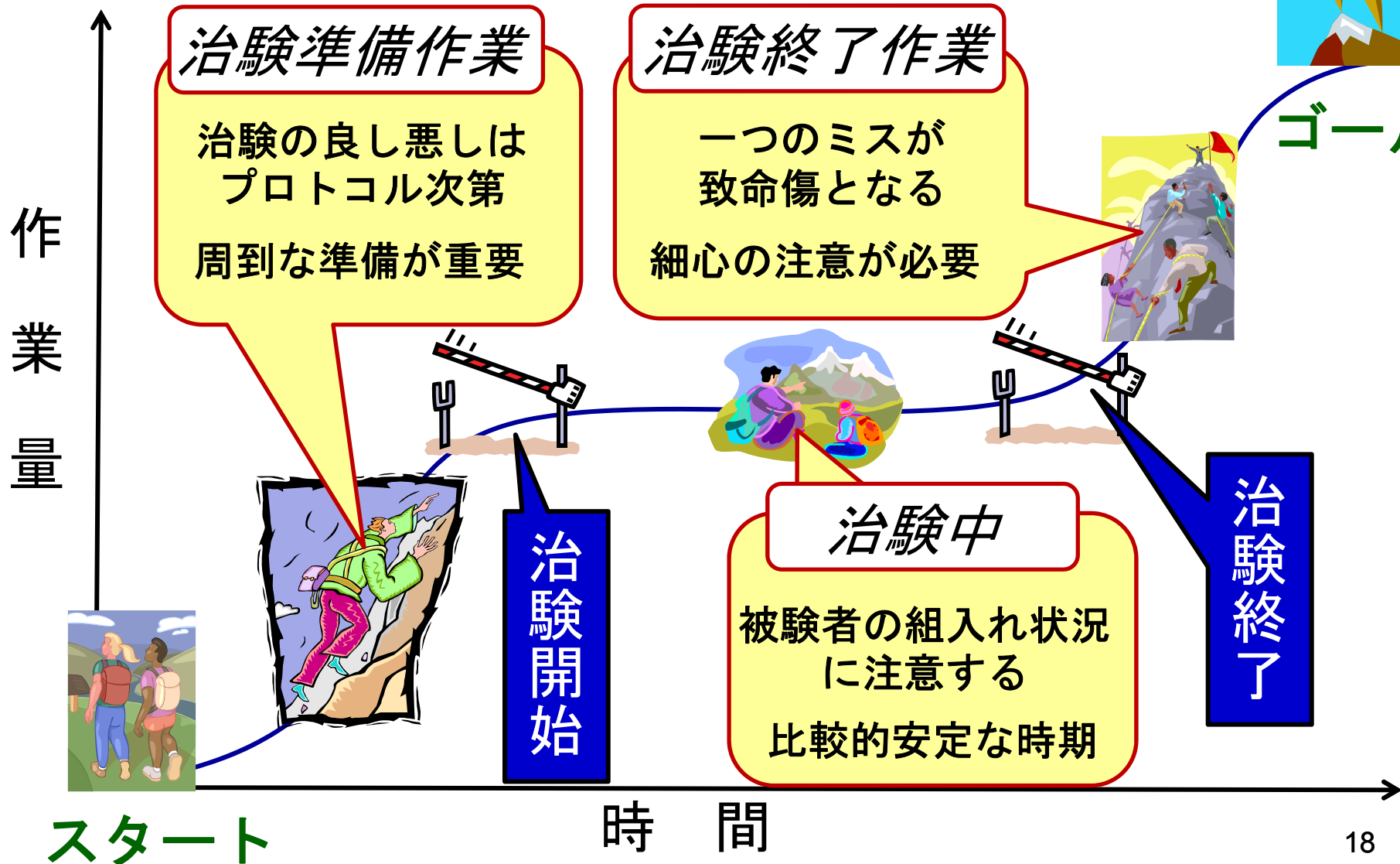
厚生労働省医薬食品局審査管理課長
「治験に係る文書又は記録について（平成19年10月2日
付薬食審査発第1002002号）」

不足の場合は理由書などを作成

医師主導治験のまとめ



ゴール



第2章：医師主導治験の進め方 ～医療機器について～

医療機器に係る医師主導治験の特徴①

- 業務手順書等
 - 治験機器の管理や不具合情報等の収集などの手順書作成が必要。（医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成17年3月23日厚生労働省令第36号〔以下「機器省令」〕)第16条)
- 医療機器不具合情報
 - 医療機器不具合情報の収集・提供や治験中の医療機器不具合等報告が必要。（機器省令第39条、第68条）

医療機器に係る医師主導治験の特徴②

- ・ 不具合情報について

医薬品の治験における「副作用によるものと疑われるもの」に該当するのは、医療機器の治験においては当該被験機器の「不具合による影響と疑われるもの」である。これは、因果関係が否定できるもの以外のものを指し、因果関係が不明なものも含まれる。なお、「不具合による影響」とは、破損、作動不良等広く具合のよくないことによる影響をいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。薬剤溶出ステント等、薬物が予め機械器具等と組み合わされている被験機器であって、薬物の影響による不具合の発生が疑われる場合も、報告の対象になる。

— 参照：平成19年3月30日薬食機発第0330001号

医療機器に係る医師主導治験の特徴③

- 治験実施体制

→ 治験機器管理者、管理場所の確保が必要

(機器省令第35条、第36条、第58条)

医療機器の治験においては、医薬品の治験において治験薬管理を担当する薬剤部門以外に、治験機器の種類に応じて、診療放射線技師、臨床検査技師、臨床工学技師等の専門家、及びそれらの所属する部門の協力と、治験機器の保管管理場所の確保が必要になる。

医療機器に係る医師主導治験の特徴④

- 対象は多くの場合既存医療機器の適応拡大
もしくは外国で承認された医療機器

→自ら治験を実施する者が治験機器概要書を作成し、また被験機器の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集するために、被験機器の既承認医療機器としての製造販売会社等と密な連携が必要。
(機器省令第19条～第21条、第39条)

自ら治験を実施する者が被験機器の製造行為の一部関与する(被験機器に対する必要事項の記載、予定される販売名等のマスク他)ために、品質責任者や製造管理責任者、品質管理責任者等の設定が必要な場合あり。(機器省令第35条)

医療機器医師主導治験に係る治験相談事例①

- ・ 先端医療センターにて、「重症慢性下肢虚血患者への自家末梢血の幹細胞移植におけるCD34陽性細胞の分離採取」に用いる医療機器の医師主導治験を実施。
- ・ その際PMDAに治験相談・対面助言を受けた。
- ・ 相談の流れ
 - ①医療機器提供企業との事前打ち合わせ、医療機器概要 その他関係資料の入手等の事前準備
 - ②PMDAとの事前面談(無料、直接申し込み、日程調整のうえ都合2回実施、面談者は先端医療振興財団職員のみ)
 - ③相談内容の整理、対面助言申し込み
 - ④医療機器探索的治験相談に係る対面助言(有料、面談者は先端医療振興財団職員及び医療機器提供企業)
 - ⑤相談記録受領

医療機器医師主導治験に係る治験相談事例②

- 相談事項の例及び助言概略

相談事例1：治験プロトコルの妥当性（単群試験、主要エンドポイントや副次的エンドポイント設定）

→助言：本治験は探索的治験であり、ピボタル試験における適切な評価項目、評価時期を設定しうる、客観的な評価項目をいくつか設定すべし。探索的治験であり、対照群と比較しない点は妥当。

相談事例2：用量設定の妥当性

→助言：先行実施した臨床研究において設定用量の有効性や安全性に問題なければ、再度設定試験は不要。

医療機器医師主導治験に係る治験相談事例③

- 相談事項の例及び助言概略

相談事項例3: 本医師主導治験実施中に企業のピボタル治験を開始することについて

→助言: 本治験の目的である科学的に適切なピボタル試験を実施するための情報収集、が達成された時点で、ピボタル治験を実施することは妥当。

第3章：高度医療評価制度

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、薬事法上の承認等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、先進医療の一類型として保険医療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等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
 - 未承認又は未認証の医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
 - 承認医薬品・医療機器のいわゆる適応外使用を伴う医療技術

高度医療評価制度の位置

未承認医薬品等を使用する先進的医療技術

一定の要件下

高度医療

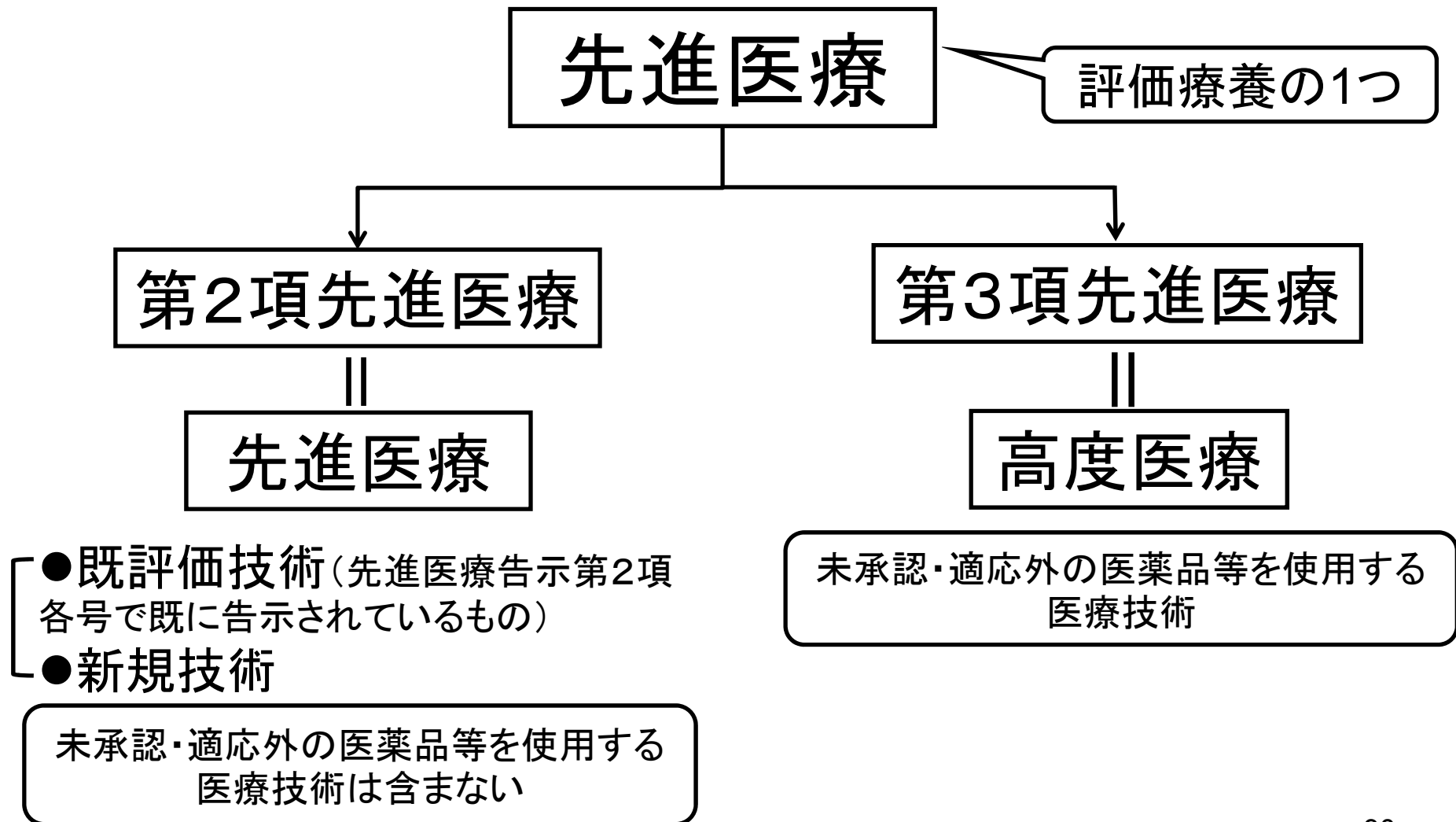
治験

医学薬学上公知

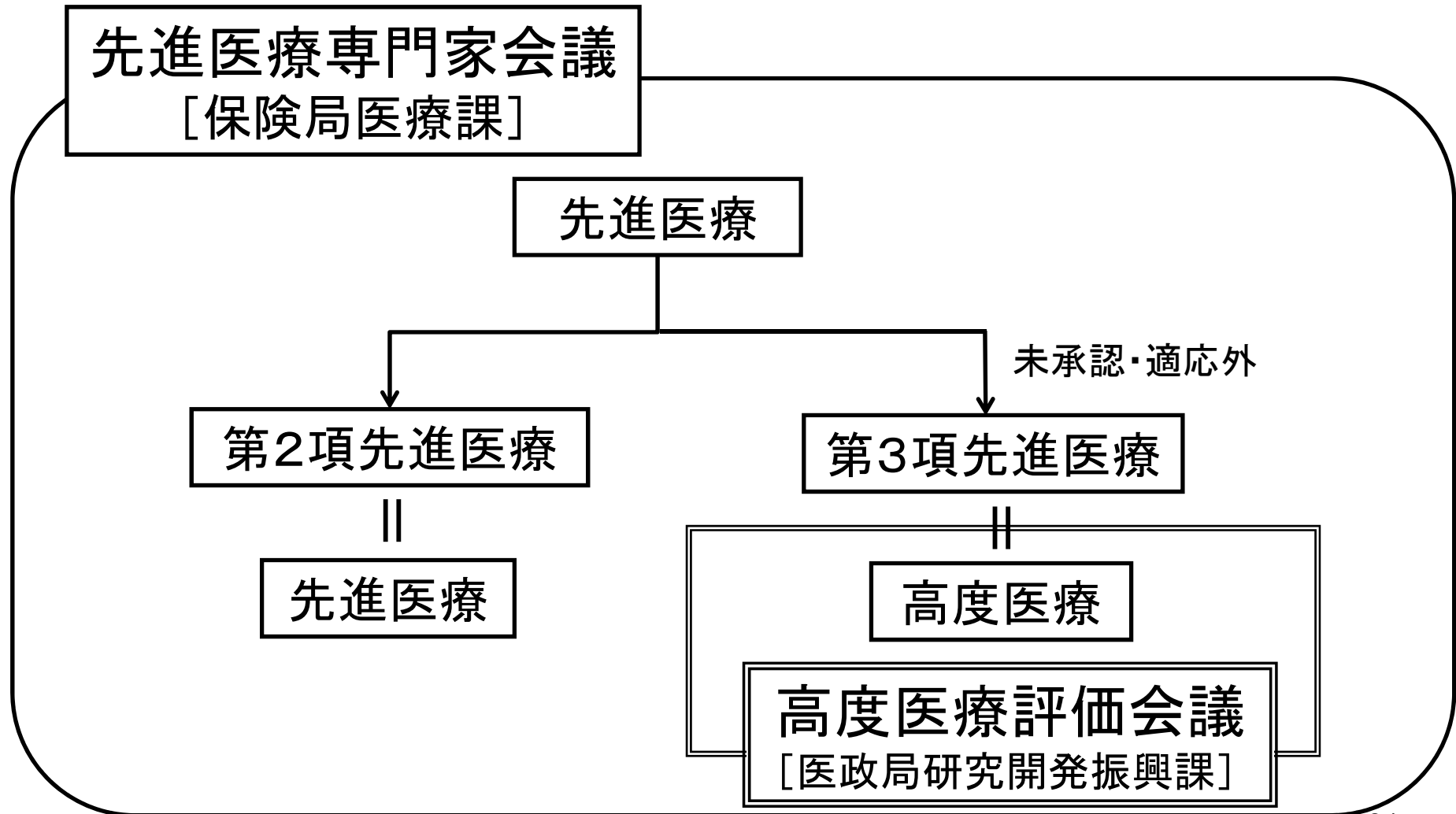
平成11年2月1日
研第4号・医薬審第104号

承認申請へ

先進医療と高度医療評価制度



関連会議・部局



高度医療実施医療機関の要件

- 保険医療機関であって特定機能病院又は①緊急時の対応が可能な体制、②医療安全対策に必要な体制、を有すること。
- 「臨床研究に関する倫理指針」に適合する実施体制
- ヒト幹細胞を用いる医療技術については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に適合する実施体制
- 使用する医薬品・医療機器の管理体制、入手方法等が適切であること
- 実施医療機関の長が、院内で行われる全ての高度医療について実施責任医師、研究内容等を把握できる体制を確保すること

高度医療の流れ

保険医療機関(特定機能病院等)

↓ 高度医療の実施に関する届出

厚生労働省

薬事法上の未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術

高度医療評価制度(医政局)

高度医療評価会議

安全性、有効性等の確認

今後保険導入の検討を行う対象とする医療技術

医療保険制度(保険局)

先進医療専門家会議

保険との併用の適否を判断

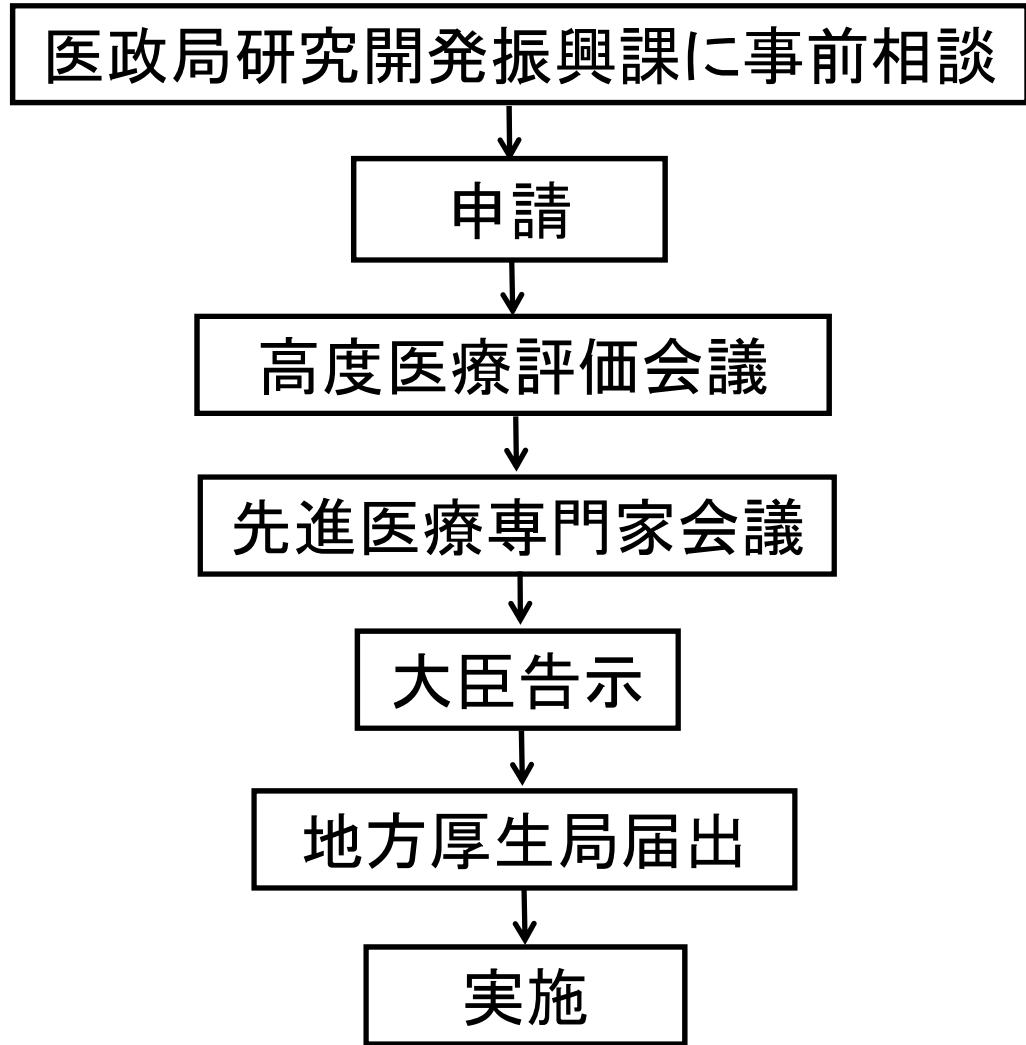
高度医療を先進医療として決定

高度医療を先進医療として大臣告示

高度医療実施機関より先進医療の実施について地方厚生局に届出

評価療養として保険診療との併用を可能に

手続きの流れ



高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
腹腔鏡補助下肝切除術	適応外医療機器	原発性肝癌などに対して、胆嚢摘出術と肝の受動を腹腔鏡下に施術後、右肋弓下に小切開をおき、腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。出血量軽減のため肝表層をラジオ波により前凝固する
ロボット支援手術による根治的前立腺全摘除術	未承認医療機器	前立腺癌に対して、ロボットを用いた手術補助システムにより、根治的前立腺全摘除術を実施
ロボット支援下心臓外科手術	未承認医療機器	虚血性心疾患などに対して、ロボットを用いた手術補助システムにより、内視鏡下心臓手術を実施

高度医療評価会議(開催案内、会議資料、議事録)について

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#koudoiryou>

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
拡張型心筋症に対する免疫吸着療法	適応外医療機器	拡張型心筋症に対して抗心筋自己抗体を免疫学的に吸着させる
培養口腔粘膜シート移植による眼表面再建	未承認医療機器	眼表面の繊維化をきたす疾患又は角膜輪部機能不全を友なる眼表面疾患に対して、視力回復を目的として培養口腔粘膜上皮シートを移植
個人に適切なワクチン選択技術を用いるがんペプチドワクチン療法	未承認医薬品	再発前立腺癌及び神経膠芽腫に対して多種類の癌ペプチドワクチン候補の癌免疫状態に適したものを最大4種類選択投与することで、がん細胞に対する特異免疫を賦活させる
重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法	未承認医療機器	薬物抵抗性の重度虚血性心疾患患者に対して、心筋の虚血領域に体外より低出力衝撃波を照射する

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
経カテーテル動脈弁留置術	未承認医療機器	重度大動脈弁狭窄症患者に対して経大腿動脈・経心尖的に大動脈弁を開口し生体弁を留置する
胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与	適応外医薬品	パクリタキセルを腹腔内に直接投与し腹膜播種した胃癌に対する効果をみる
癌ワクチン療法*	未承認医薬品	由来腫瘍関連抗原エピトープペプチドを用いた癌ワクチン療法
5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断	未承認医療機器	蛍光剤5-ALAを経口投与または経尿道投与し、腫瘍に特異的に集積させ、蛍光膀胱鏡にて蛍光部位を観察し、生検、切除する方法

*申請者、適応症の異なる複数申請をまとめて記載。ペプチドワクチンは同一製造元から供給

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
EAS(補聴器・人工内耳併用型)人工内耳挿入術	未承認医療機器	低音部に残存聴力を有するが、高音域の聴取能が極めて悪い、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者に対し、EAS人工内耳を使用する。
胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与	適応外医薬品	重症で胎児水腫への進行が考えられる胎児頻脈性不整脈に対し、母体に抗不整脈剤を投与する
インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植	適応外医薬品	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療	適応外医薬品 適応外医療機器	血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断＋抗癌剤の動脈内注入を行う、また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過する膀胱温存治療である。
再発卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌に対する標準化学療法とベバシズマブの併用療法およびベバシズマブ単独の維持療法	適応外医薬品	パクリタキセル、カルボプラチンにベバシズマブを併用。さらに、維持療法として投与する。
上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週静脈内投与併用カルボプラチン3週毎腹腔内投与	適応外医薬品	パクリタキセル毎週投与を併用したカルボプラチンの静注投与を腹腔内投与に変更する。

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法	適応外医薬品	少量の腹膜転移を有するか、腹膜転移再発のリスクが高い胃癌患者を対象とする。化学療法未施行の段階でD2郭清を伴う根治的胃切除に準じた手術を行い、手術当日に腹腔内投与を行うほか、その2週間後から週1回のペースで3回投与して1回休む治療を2コース、すなわち総計7回の腹腔内投与を行う。
下肢末梢血管疾患に対する、生体内吸収性高分子担体と塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いた血管新生療法	未承認医薬品	閉塞性動脈硬化症またはバージャー病による重症下肢虚血患者に対して、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化ゼラチンハイドロゲル200 µg を腰椎麻酔下に虚血下肢に40箇所(4箇所)の筋肉内投与を行う。

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験	未承認医薬品	脂肪萎縮症は、脂肪組織の消失または減少を特徴とする疾患である。脂肪細胞より分泌されるレプチンの血中濃度が著名に低下している患者にレプチンを1日1回皮下投与する。
転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法	適応外医薬品 未承認医薬品 または 医療機器	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファランを用いた併用療法	適応外医薬品	ボルテゾミブとメルファランを用いた併用療法は早期にアミロイド蛋白の前駆体である血中のM蛋白濃度(M蛋白軽鎖:FLC)を下げる事が可能であり、今までの化学療法にない早期効果発現と高い血液学的有効性を示すことが期待される。
再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカン(トポテカン)を用いた化学療法	適応外医薬品	トポテカンとイホスファミドとの併用療法の開発を行うことで、トポテカンの臨床導入とともに、早期の再発症例に対して既存治療では得られない有効性を求める。

高度医療評価会議で評価された案件

(不適、未決分も含む 第20回(2010年10月)開催分まで)

高度医療名	承認状況	医療技術の概要
根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断	適応外医療機器 未承認医薬品	光感受性物質である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 溶解液を経口投与し、根治的前立腺全摘除術(開放手術または腹腔鏡手術)の際に蛍光腹腔鏡など光学的診断システムを用いて外科的切除縁における残存癌を赤色に蛍光発光させることでの確に検出する。

第21回以降の高度医療評価会議における会議資料、議事録等は、以下のURLを参照。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000008zaj.html#shingi67>

高度医療評価制度の対象となる医療技術

承認又は認証状況		安全性・有効性における留意点
国内	海外	
適応外	○	当該適応に関し、海外において有効性及び安全性について評価が定まっている
	×	別の適応もしくは海外で、有効性及び安全性についての評価が定まっている
未承認	○	
	×	国内外を問わず、有効性及び安全性についての評価が定まっていない

第8、9回高度医療評価会議資料より、一部改変

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0528-12.html>

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0619-6.html>

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる 医療技術を評価する際の観点

特に必要とする要件

- 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
- 関連する法令又は指針（GCPもしくは該当する臨床研究指針等）の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
- 使用する医薬品・医療機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書（薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。）が提出されていること。

「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を評価する際の観点について」
平成21年9月30日 第11回高度医療評価会議
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html>

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる 医療技術を評価する際の観点

特に厳密に考慮されるべき要件

- 高度医療技術の試験実施計画（プロトコール）が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
- 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を評価する際の観点について」
平成21年9月30日 第11回高度医療評価会議
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html>

国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる 医療技術を評価する際の観点

採択後に求められる要件

- 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果（安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等）を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
- 高度医療技術の評価期間中（実施中）は、当該高度医療技術については、実施医療機関（協力医療機関を含む）においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画のみに基づき実施すること。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。

「国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を評価する際の観点について」

平成21年9月30日 第11回高度医療評価会議

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html>

先進医療として申請された案件

(未承認医薬品・医療機器とはされず、先進医療の範囲とされている例)

技術名	適応症など	結果など	受付年月
培養骨膜シートによる歯周組織再生法	歯周炎による重度垂直性骨欠損	返戻 (書類不備)	H21.8
アミロイドマーカ―(炭素11-PIB)によるPET検査(アルツハイマー型認知症に係るものに限る)	アルツハイマー型認知症が疑われる患者	否	H20.9

先進医療or 高度医療の判断が難しいとき



医政局研究開発振興課の事前相談を活用

第4章：再生医療関連規制（治験）

臨床研究・臨床試験・治験

臨床研究

人を対象とした
医学研究

臨床試験

医学的介入を
伴う臨床研究

治験

医薬品の承認申請資料
作成のための臨床試験

“治験”とは承認取得を目指すための臨床試験

ヒト幹細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等

治験外臨床試験

「ヒト幹指針」に従う

実施計画作成

倫理審査

厚生労働大臣の意見

実施開始

治験

「薬事法」に従う

実施計画作成

厚生労働大臣の確認
(確認申請)

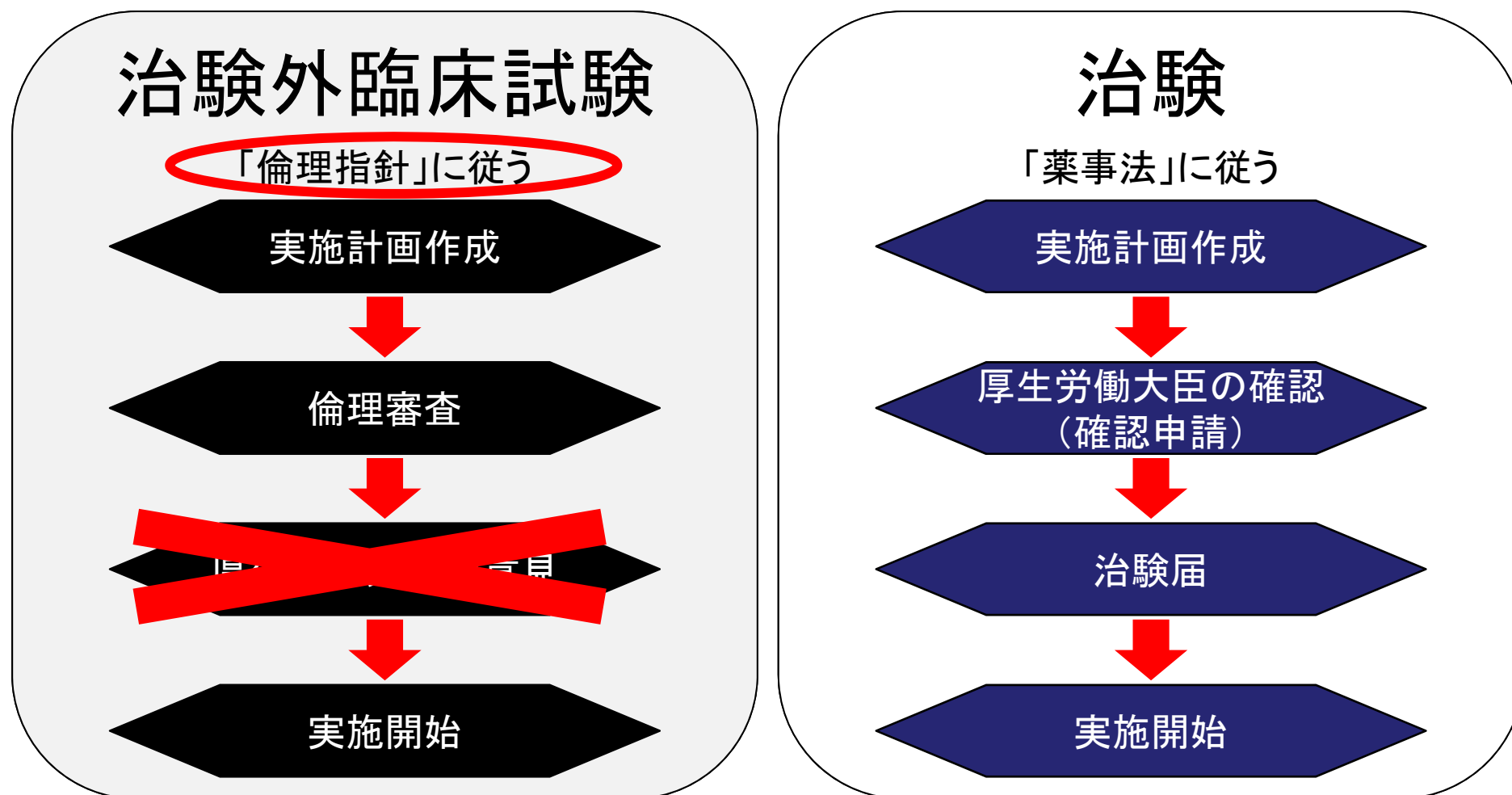
治験届

実施開始

どちらも**実施開始前**に厚生労働大臣の確認が必要

(平成22年11月1日 厚生労働省告示第380号、平成12年12月26日 医薬発第1314号)
文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム 薬事専門家連絡会

その他の細胞を用いる細胞・組織加工医薬品等



治験の場合のみ実施開始前的大臣確認が必要

(平成12年12月26日 医薬発第1314号)

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム 薬事専門家連絡会

治験と臨床試験

治験

- GCPに従って実施した確認ができる(承認申請時に調査)。
- 承認申請の審査資料にできる(薬事法第14条第3項)。
- 健康保険との併用ができる(評価療養)。



治験外臨床試験

- 試験成績の信頼性に関する第三者調査義務はない。
- 承認申請時、参考資料にはできる。
- 原則として健康保険との併用はできない。

「確認申請」とは

ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品に必要な手続き（平成11年7月30日 医薬発第906号、平成21年5月18日 薬食発第0518001号にて改正）

一般的な医薬品の開発



細胞・組織利用医薬品の開発



「確認申請」の目的

- 新規性が高いため使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- 生きたヒトや動物由来の細胞・組織を用い、加熱や溶媒処理、精製による病原体不活化・除去処理が期待できず感染リスクが懸念されるため、汚染されていない原材料の使用、製造工程での汚染防止等が不可欠。
- 培養工程での細胞の特性変化、形質転換の可能性のリスク。
- 副作用、不具合が発生した場合、医薬品での投与中止、医療機器での取りはずし等の対応が困難な場合が多い。

治験計画届を行う前に、被験者保護の観点から必要な
製品の**品質・安全性**を確認する → **確認申請**

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」の評価ポイント

- 品質
- 安全性
- 有効性
- 法令・通知への対応



リスク・ベネフィット評価

期待されるベネフィットから見て
リスクは受け入れ可能か？

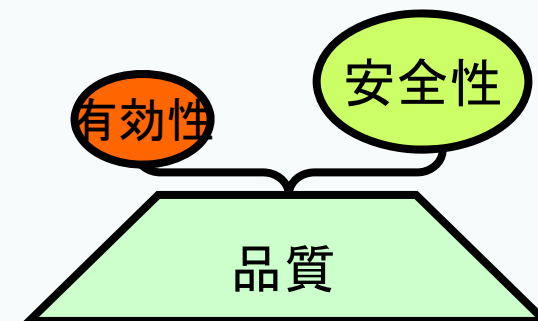
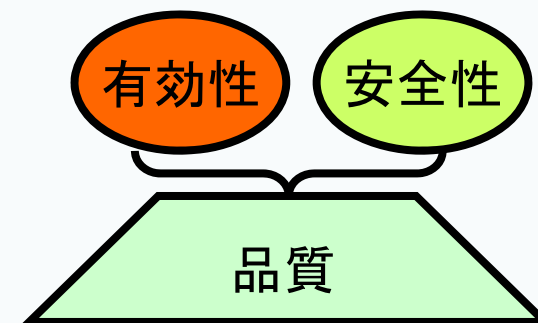
- 細胞・組織加工製品はバラエティーに富むため、特性に応じた評価が必要。
- チェックリスト的な対応は困難。
- データに基づく評価が基本。

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」における製造・品質管理

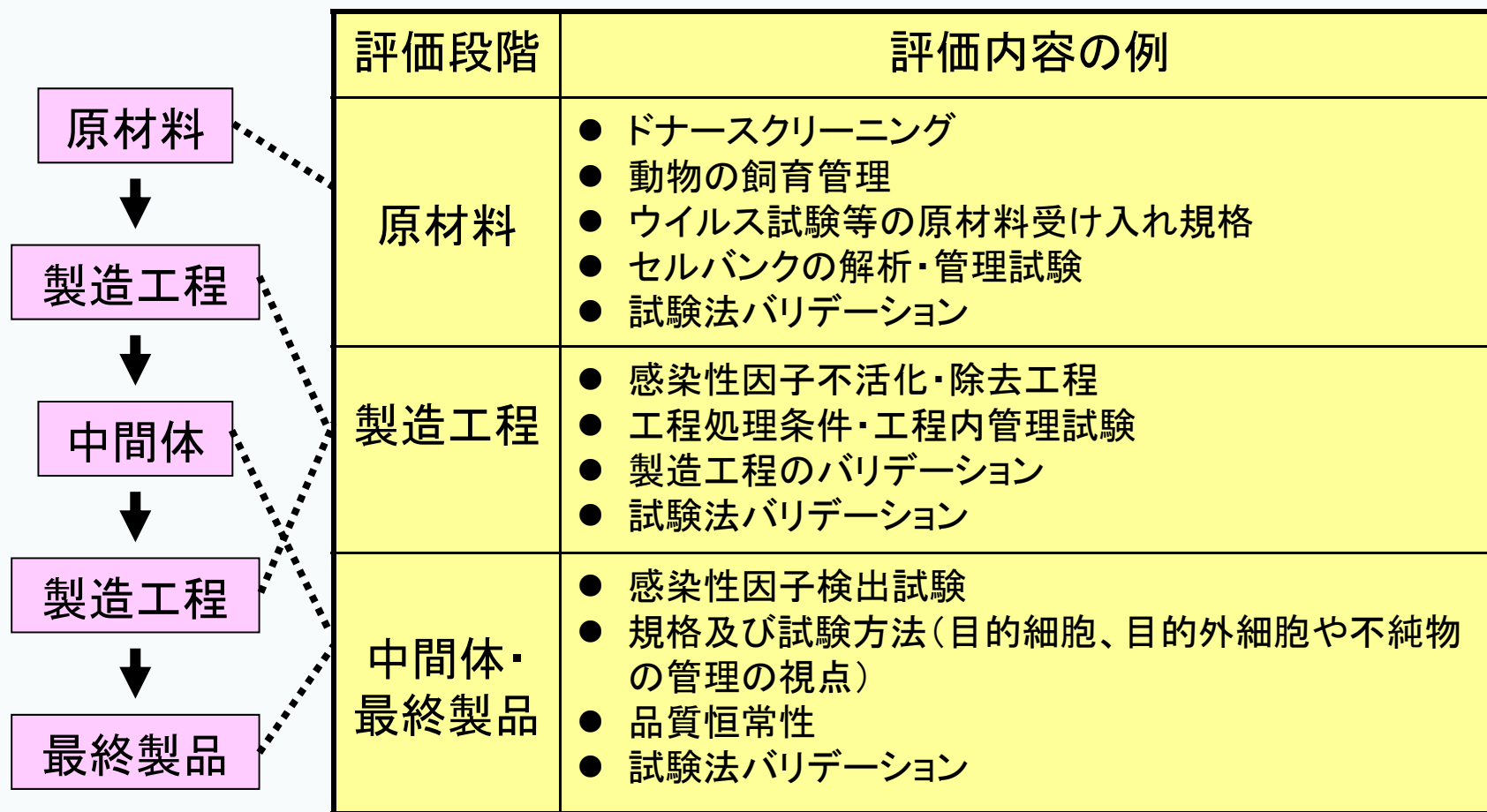
- 承認審査では、品質、安全性、有効性を確認すると共に、一定の有効性・安全性を担保する品質管理の方策を確認。
→ 承認事項(製造・品質管理含む)を決定
- 承認後の製造では、安全性と有効性は一定の品質の確保により担保する
→ GMP/QMS

- 確認申請では、原材料管理、製造工程管理、製品の品質試験を含めた品質管理の方策が、被験者の安全性確保の観点から十分かを評価。
 - 感染性因子への対処
 - 不純物(培地成分等を含む)の管理
 - 可能な範囲で、一定の有効性・安全性を担保する品質一定性の確保



第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

各製造段階の評価ポイント例



原則として、実測データに基づいて評価

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

安全性の評価ポイント例

たとえば・・・

- 品質の恒常性

- ➡ 原材料の品質、製造工程のバリデーション、品質管理試験

- 感染性物質の混入

- ➡ 細菌、ウイルス、プリオンのリスクコントロール

- 不純物の混入

- ➡ 原材料、製造工程、規格によるコントロール

- 副作用・不具合の可能性

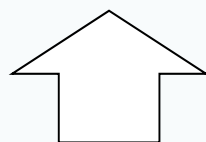
- ➡ 臨床研究、非臨床動物試験、*in vitro*試験、品質管理試験、類似品の使用実績など

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

有効性の評価ポイント例

たとえば

- 対象疾患の妥当性
- 効果の程度
- 効果の持続期間
- 移植細胞の局在性



動物試験データ、*in vitro*試験データ、
臨床研究の実績、類似品の使用実績など

第4回 厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会資料
「細胞・組織加工製品の確認申請について」(鹿野委員提出)より

「確認申請」と「薬事戦略相談」

- 確認申請制度では、治験開始に近い確認申請時点でデータの不足が指摘された場合、新たなデータ取得に時間がかかり、開発が遅延する等の問題が指摘されていた。
- 欧米では確認申請という制度はなく、主に治験に先立つ事前相談で問題点を整理している。
- 薬事戦略相談の中で開発初期から相談を行うことで、確認申請で行われている品質、安全性の確認について、開発の早い段階から問題点を整理した上で得られたデータの確認を行うなど、前倒して実施することが可能となる。

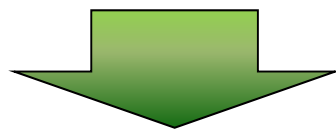
**確認申請制度を廃止し、薬事戦略相談に代替することが
適当である**

「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」

(平成23年4月28日付け医政発0428第7号・薬食発0428第1号厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知) 別添1より

「医薬品・医療機器薬事戦略相談」とは

- アカデミア、ベンチャー等における医薬品・医療機器候補選定の最終段階～治験までに必要な試験・治験計画策定等に関する相談が主な対象
- テクニカルエキスパートや審査チームによる事前面談(無料)と、一定の要件を満たすものについては対面助言(有料)を行う



日本発の医薬品・医療機器の早期承認、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消を目指す

対面助言の要件:

原則、下記の優先分野に該当し、かつ、有望性が期待できるもの

- ・再生医療(細胞・組織加工製品)分野
- ・がん分野
- ・難病、希少疾病分野
- ・小児分野
- ・特に革新的な技術を利用した製品

再生医療分野における「薬事戦略相談」

- 「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱の変更について」(薬食発0630第2号 平成23年6月30日 医薬食品局長通知)
- 品質・安全性について、各段階で必要な項目について相談し、評価・指導を受けることが可能

従来(平成23年8月31日まで)の開発の流れ



平成23年7月1日以降の開発の流れ



「確認申請」との対応の違い

①相談の基本スタンス

従来の確認申請のように事前審査報告書を作成するわけではなく、品質・安全性について、治験に入っているレベルにあるかどうかを評価し、必要な指導を行うことが基本。

②治験プロトコールに対する相談

従来の確認申請では行われていなかった治験プロトコールの相談についても対応する。

③開発初期段階での品質・安全性に関する相談

従来の制度では、治験に入れるレベルの品質・安全性のデータを揃えてから確認申請を行うこととなっていたが、薬事戦略相談では開発初期から必要な品質・安全性に関する試験の相談にも対応する。

「平成23年7月から実施の医薬品・医療機器薬事戦略相談事業について」(PMDA)より

「医薬品・医療機器薬事戦略相談」の詳細情報

- 薬事戦略相談（PMDA）

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>

- 再生医療における制度的枠組みに関する検討会

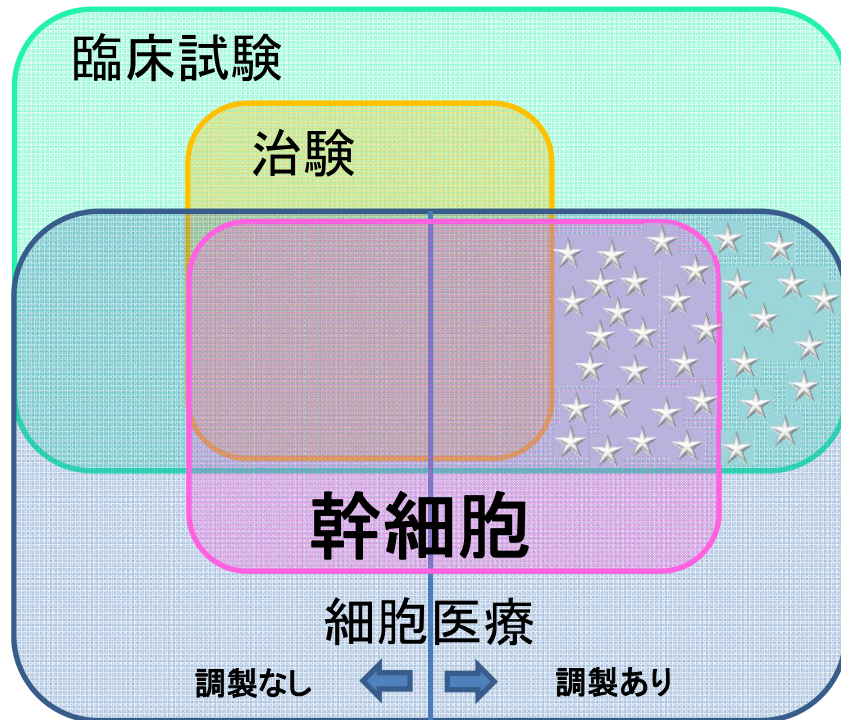
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000008zaj.html#shingi96>

- 医薬品・医療機器薬事戦略懇談会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000000ax9a.html#shingi74>

第5章：再生医療関連規制（臨床研究）

再生医療の臨床研究の位置づけと関連規則



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の適用範囲

行為と規制の関係

- 細胞医療の研究
 - 治験・・・
薬事法下の治験
 - 治験外・・・
ヒト幹細胞・・・
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞以外・・・
臨床研究に関する倫理指針
- 細胞医療の診断/治療行為・・・
医師法、薬事法

- その他、ヘルシンキ宣言、厚生労働省の通知等に留意

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

平成18年9月1日施行、平成22年11月1日全部改正（H22年厚労省告示第380号）

本文、通知 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>

改正のポイント （前文）

背景

- iPS 細胞、ES細胞などの新たな幹細胞技術の進歩と社会の期待
- 研究実施体制の多様化（多施設共同、医工連携等）
- 幹細胞研究の成果が治療法として確立するために臨床研究は不可欠
- 関連する法令通知の改正（H12医薬発第1314号、H9治験薬GMPなど）

規制改革推進のための第3次答申（H20.12.22）

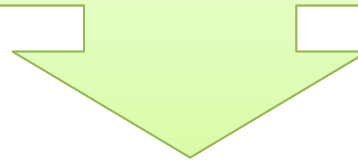
- ①自家細胞培養の外部委託
- ②医師の立会いを不要に、
- ③ヒト幹大臣確認で確認申請を合理化

- ①ES細胞、iPS細胞も対象
- ②多様化する研究体制の明確化
- ③新しい幹細胞技術の臨床研究は盤石な体制を持つ機関で
- ④科学的根拠に基づいた知識の普及のため情報公開（臨床研究登録）
- ⑤指針の不断の見直しを厚生科学審議会の審議を経て行う
- ⑥研究は指針適合性のみならず最新の知見に留意し厚生科学審議会で審査

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

指針の目的

- 幹細胞を利用した再生医療などに**大きな期待**(前文、第1章 総則 第1 目的)
- 実用化に幹細胞**臨床研究が不可欠**(前文)
- 治療・研究が盛んに行われているが、**安全性を危惧する声**も。



- ヒト幹細胞臨床研究が**社会の理解を得て、適正に実施・推進**される
- **個人の尊厳と人権を尊重し、かつ、科学的知見に基づいた有効性及び安全性を確保**する



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

対象となるのはどのような細胞か？

ヒト幹細胞 (第1章 総則 第2 用語の定義)

- ヒト自己複製能及び多分化能を有するヒト細胞をいい、ヒト体性幹細胞、ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む。

<細則>

ヒト体性幹細胞は、限定した分化能を保有するヒト幹細胞である。造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞等が含まれる。体性幹細胞を含んだ組織(骨髄又は臍帯血等)も指針の対象。

ES細胞、iPS細胞、人工的に限定された分化能を誘導されたヒト幹細胞も指針の対象。

対象となるヒト幹細胞等とは (第1章 総則 第5 対象となるヒト幹細胞等)

- ヒト幹細胞及びこれを豊富に含む細胞集団
- (1)を調製して得られた細胞・血球(<細則>にてヒトES細胞は当面実施しない)
- 分化細胞を調製して得た細胞・血球(最小限の操作のみによる調製は対象外)。
- 胎児(死胎を含む。)から採取されたヒト幹細胞は対象外

改正の
ポイント

- ヒトES細胞及びヒトiPS細胞を含む
- 調製された分化細胞も含む

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

対象となるのはどのような行為か？

適用範囲 (第1章 総則 第3 適用範囲)

- **ヒト幹細胞等**を、疾病の**治療を目的**にヒトに移植・投与する**臨床研究**を対象
安全性・有効性が確立され一般的に行われている医療行為 } 対象外
薬事法下の治験

改正の
ポイント

- 採取、調製、移植・投与を原則同一機関内で実施とする<細則>を削除
- 複数の医療機関間での細胞製剤のやり取りを容認した

どのような疾患を対象にできるのか？

対象疾患の要件 (第1章 総則 第4 対象疾患等)

- 病気やけがで失われた**臓器や組織の再生**を目的とする
- **新規のヒト幹細胞**は
 - (1) 重篤で、生命おびやかすか身体機能・QOLを著しく損なう
 - (2) 現在可能な他の治療法より優位性が予測される
 - (3) 被験者にとって利益 > 不利益性

改正の
ポイント

- 再生を目的と明記 → 免疫担当細胞による癌治療を対象外に
- 対象疾患の重篤限定を解除、新規のヒト幹細胞は慎重に

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

適正に研究を実施するための基本原則とは？

基本原則(第1章 総則 第6 基本原則)

ヒト幹細胞臨床研究の適正な実施を確保するため、倫理的及び科学的観点から、次の基本原則を設けた。

- 倫理性の確保
- 有効性及び安全性の確保
- 品質等の確認
- インフォームド・コンセントの確保
- 公衆衛生上の安全の配慮
- 情報の公開
- 個人情報情報の保護

●人権の保護
●安全性の確保
を重視(被験者、提供者)

改正の
ポイント

●有効性、安全性の根拠は適切な動物実験により得られた科学的知見を要求

●情報公開は臨床試験データベースに登録

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

適正に研究を実施するための基本原則とは？

基本原則(第1章 総則 第6 基本原則)

ヒト幹細胞臨床研究の適正な実施を確保するため、
の基本原則を設けた。

- 倫理性の確保
- 有効性及び安全性の確保
- 品質等の確認
- インフォームド・コンセントの確保
- 公衆衛生上の安全の配慮
- 情報の公開
- 個人情報情報の保護

適切な実験により得られた科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

- ① in vitroのデータだけでなく動物実験によるin vivoでの検証が必要。
- ② 適切な動物種、モデル動物を用いる。
 - ・神経の再生医療ではげっ歯類のみでは不十分で、霊長類での検討が必要。
 - ・心疾患ではブタ・ヤギ、イヌによる検討が必要
 - ・歯牙の再生の場合は、イヌなどの検討が必要

幹細胞等は品質、有効性、安全性が確認されているものに限る。

臨床試験データベースに登録し、情報公開する。

連結可能匿名化

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる研究の体制とは？

研究者、研究責任者、総括責任者、研究機関の長、組織の代表者の責務(第2章、第1 研究の体制、1~6)

•新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮

- 造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮
- 多領域の研究者等と検証、患者団体等の意見に配慮
- 腫瘍の発生が懸念される場合は長期経過観察

- ①常に技術の進歩を反映
- ②目的外細胞の混入回避
- ③細胞個別の評価法
- ④造腫瘍性の否定(動物実験)

•人権保護、倫理的配慮、個人情報保護

•実施計画書、データベース登録、実施の管理、研究者の教育・研修、総括報告書、追跡調査、記録の保存、安全性情報管理

•厚生労働大臣の意見聴取、報告

– 実施、重大な変更、重大な事態、総括報告書

- 総括責任者が代表でデータベース登録可能
- 総括責任者の研究機関の長が代表で厚生労働大臣の意見聴取可能

•研究責任者：研究機関毎に1名

•複数の機関で実施するヒト幹研究－総括責任者：1研究につき1名

倫理委員会 (第2章、第1 研究の体制、7 倫理審査委員会等)

- 移植/投与機関で必須、採取機関、調製機関も準ずるものが必要
- 倫理委員会の構成要件あり

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる研究の体制とは？

研究者、研究責任者、総括責任者、研究機関の長、組織の代表者の責務(第2章、第1 研究の体制、1~6)

•新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮

- 造腫瘍性の確認を含む安全性に対する特別な配慮
- 多領域の研究者等と検証、患者団体等の意見に配慮
- 腫瘍の発生が懸念される場合は長期経過観察

- ①常に技術の進歩を反映
- ②目的外細胞の混入回避
- ③細胞個別の評価法
- ④造腫瘍性の否定(動物実験)

•人権保護、倫理的配慮、個人情報保護

•実施計画書、データベース登録、実施の管理、研究者の教育・研修、総括報告書、追跡調査、記録の保存、安全性情報管理

•厚生労働大臣の意見聴取、報告

– 実施、重大な変更、重大な事態、総括報告書

- 総括責任者が代表でデータベース登録可能
- 総括責任者の研究機関の長が代表で厚生労働大臣の意見聴取可能

•研究責任者：研究機関毎に1名

•複数の機関で実施するヒト幹研究－総括責任者：1研究につき1名

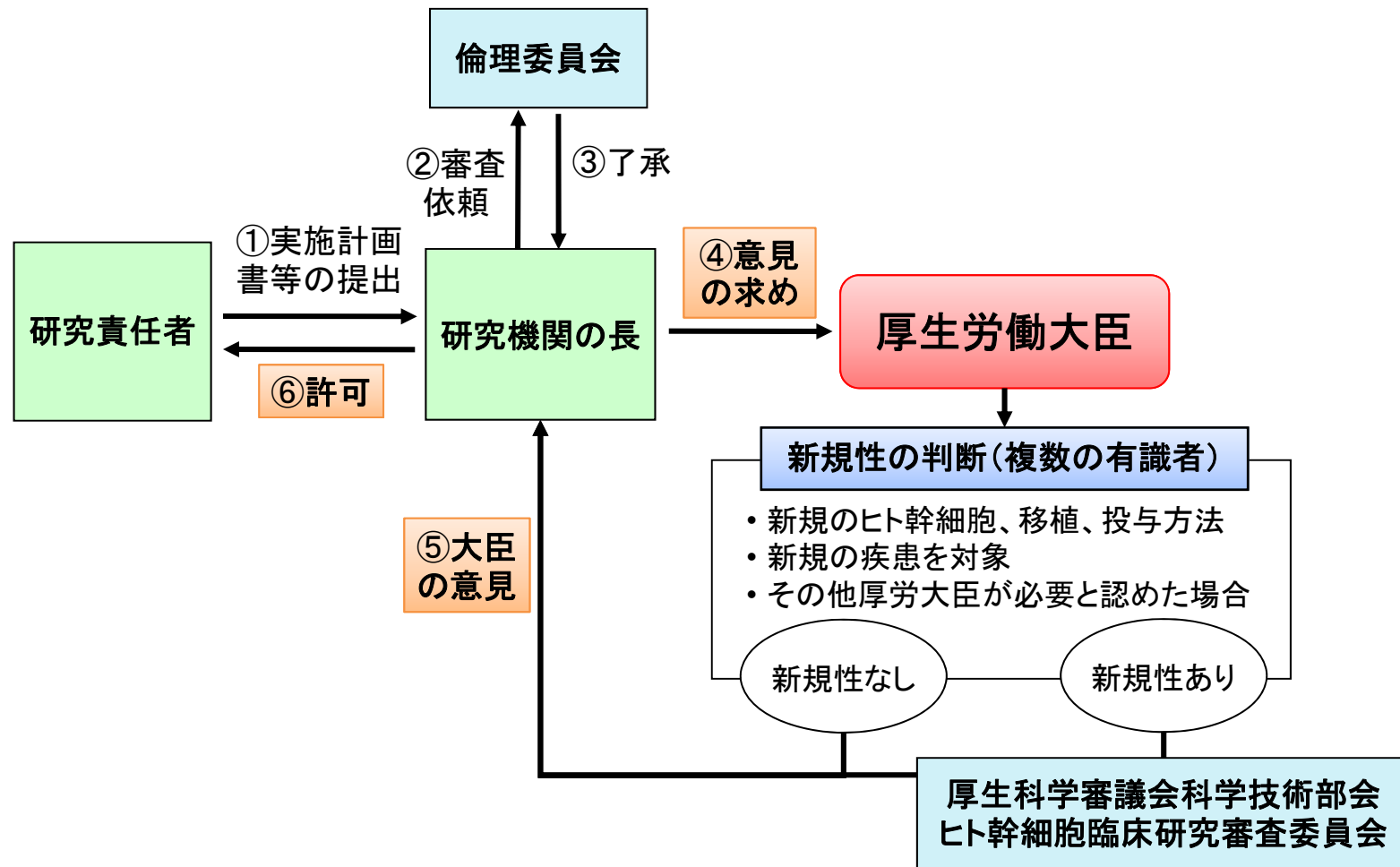
倫理委員会

改正のポイント

- iPS細胞など新規のヒト幹細胞の用いる場合の配慮
- 複数機関で実施する研究を認め、体制を示した

• 倫理委

ヒト幹細胞を用いる臨床研究の開始までの手順



<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei05/pdf/01.pdf> より改変

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる安全性対策とは？

採取段階における安全対策

- ・ **ドナースクリーニング** — HBV、HCV、HIV、HTLV-I、パルボB-19ほか
- ・ **採取作業の適切性の確保** — 無菌操作、必要に応じて微生物検査
- ・ **記録作成と保存** — スクリーニング、採取作業、採取細胞に関する検査、細胞の一部等

調製段階における安全対策

- ・ **品質管理システム** — 一貫性のある品質管理システム
- (1)専用施設・設備(最小限の操作のみの場合は不要)、作業区域・器材の無菌状態の確保
- (2)取り違え、微生物汚染の回避 — 複数ドナーの細胞を同時に同一装置内で扱わないこと等
- ・ **標準操作手順書、細胞受入れ時確認、試薬受入検査、運搬方法、記録など**
- ・ **微生物汚染の危険性排除** — 目的にかなう培地、各段階の検査、微生物不活化・除去
- ・ **最終調製物の検査** — 例：①回収率及び生存率、②確認試験、③細胞の純度試験、④細胞由来の目的外生理活性物質、⑤製造工程由来不純物試験、⑥無菌試験・マイコプラズマ否定試験、⑦エンドトキシン試験、⑧ウイルス等の試験、⑨効能試験、⑩力価試験、⑪力学的適合性試験

移植又は投与段階における安全対策

- ・ **ヒト幹細胞に関する情報管理** — 同種・異種フィーダー細胞を使うときはウイルス検査
- ・ **被験者の資料および記録等の保存(10年間)、有害事象に関する情報の把握**

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

求められる安全性対策とは？

採取段階における安全性対策

改正の
ポイント

- ・ **ドナースクリーニング** — HBV、HCV、HIV、H
- ・ **採取作業の適切性の確保** — 無菌操作、必
- ・ **記録作成と保存** — スクリーニング、採取作

調製段階における安全性対策

改正の
ポイント

- ・ **品質管理システム** — 一貫性のある品質管理
(1)専用施設・設備(最小限の操作のみの場合は不要)、作業
(2)取り違え、微生物汚染の回避 — 複数ドナーの細胞を同
- ・ **標準操作手順書、細胞受入れ時確認、試験**
- ・ **微生物汚染の危険性排除** — 目的にかな
- ・ **最終調製物の検査** — 例:①回収率及び生存率、②目的外生理活性物質、③製造工程由来不純物試験、④イン試験、⑤ウイルス等の試験、⑥効能試験、⑦力価試験、

移植又は投与段階における安全性対策

- ・ **ヒト幹細胞に関する情報管理** — 同種・異種フィーダー細胞を使うときはウイルス検査
- ・ **被験者の資料および記録等の保存(10年間)、有害事象に関する情報の把握**

- 旧指針は、採取、調製について「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安全性確保について」(H12.12.26 医薬発第1314号通知)を援用
- 改正指針では、具体的な基準が明示された。
- 内容的には1314号の改訂版である「自己(平20年2月8日薬食発第0208003号)および同種(平20年9月12日薬食発第0912006号)由来細胞・組織加工医薬品等」のなかで求められている基準の一部が流用されている。

大臣確認されたヒト幹細胞臨床研究の例

- **虚血性心疾患に対する自家骨髄由来CD133陽性細胞移植**
 - 冠動脈バイパス術の際、バイパスができない部位に対して虚血改善を目的にCD133陽性細胞を心筋内移植
- **急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与**
 - 脳梗塞発症7-10日後に、自己骨髄から精製した単核球分画を静脈内投与
- **大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系細胞を用いた骨再生**
 - 大腿骨頭壊死に対して血管柄付き骨移植と自家骨髄間葉系幹細胞＋人工骨を移植
- **月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系細胞を用いた骨再生**
 - 月状骨壊死に対して血管柄付き骨移植と自家骨髄間葉系幹細胞＋人工骨を移植
- **自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生**
 - 摘出椎間板の髄核細胞を自家間葉系幹細胞と共培養して活性化し隣接椎間板に移植
- **若年者における有痛性関節内軟骨障害に対するI型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植**
 - 自家骨髄間葉系幹細胞をI型コラーゲン担体とともに13歳以上の軟骨障害患者に移植
- **青壮年者の四肢良性骨腫瘍/腫瘍類似疾患掻爬後骨欠損に対するβ-TCPを担体とした培養自己骨髄間葉系細胞移植**
- **角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植**
 - 自家または同種角膜輪部上皮細胞シートを移植
- **末梢動脈疾患患者に対するG-CSF動員自家末梢血単核球細胞移植**
 - CD34陽性細胞による末梢血管再生についての多施設共同ランダム化比較試験(72+72例)
- **重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植**
 - LVAD装着適応前または心移植適応外の重症心不全患者に自家骨格筋由来筋芽細胞シートを単独で移植
- **重症慢性虚血性心不全に対するヒト心臓幹細胞と幹細胞増殖因子bFGFのハイブリッド自家移植**
 - 心筋生検組織から心臓幹細胞を培養、冠動脈バイパス手術時に幹細胞を注入し同部をbFGF含有ブタ由来ゼラチンシートで覆う
- **難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生**
 - G-CSF動員末梢血CD34陽性細胞を偽関節の手術時にアテロコラーゲンとともに移植
- **ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生**
 - 顎堤吸収に対し上顎洞底挙上術/歯槽堤形成術を行う際、自家間葉系幹細胞、多血小板血漿、β-リン酸三カルシウム担体を移植
- **顎骨嚢胞摘出後の骨欠損を対象とした自己骨髄培養細胞由来再生培養骨の有用性**
 - 顎骨嚢胞治療後の骨欠損への応用に関して、骨髄由来間葉系細胞を培養し作製した人工骨を移植
- **重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植**
 - 致死的な乳幼児の患者に骨髄移植と同種骨髄間葉系幹細胞移植の併用治療、抗癌剤で前処置し、移植後は免疫抑制剤を使用
- **培養骨髄細胞移植の併用による骨延長術**
 - 培養骨髄細胞と多血小板血漿をトロンビン、カルシウムとともに延長部位に移植する

H23年11月21日現在、計48件を確認

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei06/pdf/111201_4.pdf

詳細は下記のリンクから厚生科学審議会科学技術部会の議事録、資料を参照

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-hito3>

他の医療機関での自己由来細胞の加工について

「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日医政発0330第2号通知)

自己由来細胞を用いた治療・臨床研究に限っては、加工工程を別の医療機関に依頼することが可能

(第1章 基本的な考え方②、第3章1.再生・細胞医療提供の体制等⑥)

加工は医師等の監督下であれば医師以外でも可

(第2章 3.加工・品質管理体制②)

加工を行うことのできる医療機関の要件

(第2章 3.加工・品質管理体制、第3章 複数の医療機関において共同で再生・細胞医療を実施する場合の要件)

•ほぼヒト幹細胞指針と同レベル

注意点

•単独で行う医療機関も、同レベルの要件が求められる

•対象は、治療、臨床研究を問わず、細胞を加工してヒトに投与する医療行為すべて

- ヒト幹細胞指针对象臨床研究は、ヒト幹細胞指針が優先
- 分化細胞を投与する臨床研究、いわゆる「自由診療」の細胞治療も対象

- 細胞加工のために必要な構造設備
- 標準手順書の制定による製造管理・品質管理・バリデーション
- 製造管理、品質管理、細胞培養及び細胞検査の各責任者を配置
- 加工品の搬送
- 倫理審査(依頼医療機関との連携)

第6章：体外診断用医薬品と 薬事規制

体外診断用医薬品の定義

この法律で「**医薬品**」とは、次に掲げる物をいう。

1. 日本薬局方に収められている
2. 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であつて、機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品（以下「機械器具等」という。）でないもの（医薬部外品を除く。）
3. 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であつて、機械器具等でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）

（薬事法第2条第1項）



この法律で「**体外診断用医薬品**」とは、専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、**人又は動物の身体に直接使用されることのないもの**をいう。

（薬事法第2条第13項）

体外診断用医薬品の範囲ー1

体外診断用医薬品は、人に由来する試料を検体とし、(2)に示す検体中の物質等を検出又は測定することにより、(1)に示す疾病の診断に使用されることが目的とされているものであって、人の身体に直接使用されることのないもの。

ただし、病原性の菌を特定する培地、抗菌性物質を含有する細菌感受性試験培地及びディスクはこれに含まれる。

(昭和60.6.29薬発第662号)

体外診断用医薬品の範囲－2

(1) 目的: 以下のいずれかを目的とするもの

- 各種生体機能(各種器官の機能、免疫能、血液凝固能等)の程度の診断
- 罹患の有無、疾患の部位又は疾患の進行の程度の診断
- 治療の方法又は治療の効果の程度の診断
- 妊娠の有無の診断
- 血液型又は細胞型の診断

体外診断用医薬品の範囲ー3

(2)対象:以下の物質又は項目を検出又は測定するもの

- アミノ酸、ペプチド、蛋白質、糖、脂質、核酸、電解質、無機質、水分等
- ホルモン、酵素、ビタミン、補酵素等
- 薬物又はその代謝物
- 抗原、抗体等
- ウィルス、微生物、原虫又はその卵等
- pH、酸度等
- 細胞、組織又はそれらの成分

体外診断用医薬品の範囲－4

(3) 形態：

- **複数の試薬**（試薬を含有する紙、布等を含む。）により、(2)対象に掲げる物質又は項目を検出若しくは測定する形態（いわゆる**キット**）
- **単試薬**により、(2)対象に掲げる物質又は項目を検出若しくは測定する形態

なお、上記の形態以外の体外診断用医薬品に関する扱いは、薬発第622号とは別途指示される。

体外診断用医薬品の区分ー1

区分1: 新規項目

「新規項目」とは、検出又は測定しようとする対象物質又は項目が我が国においてこれまでに承認された体外診断用医薬品によって検出又は測定されたことがないものをいう。

区分2: 既存項目

「既存項目」とは、我が国においてこれまでに承認された体外診断用医薬品によって検出又は測定されるものと同ーであるものをいう。

区分2は、区分2-A及び区分2-Bとする。

体外診断用医薬品の区分－2

区分2-A:

「既存項目」のうち、以下に示す**保健衛生上特に重要なもの**とする。

- ア 感染症検査項目の一部
- イ 血液型判定用抗体基準の改正を必要とするもの
- ウ 病原体遺伝子検査項目
- エ ヒト遺伝子検査項目
- オ 新測定原理品目

なお、測定検体又は測定感度が既承認品目と異なる等の理由で、新たな臨床診断上の意義が生じるものもこれに含める。

区分2-B:

「既存項目」のうち、**区分2-A以外**の項目とする。

体外診断用医薬品の規制 主な薬事法関連法令

- **薬事法** (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>)
- **薬事法施行令** (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S36/S36SE011.html>)
- **薬事法施行規則** (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S36/S36F03601000001.html>)
- **薬局等構造設備規則** (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S36/S36F03601000002.html>)
- **GQP (Good Quality Practice)**
医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000136.html>)
- **GVP (Good Vigilance Practice)**
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省令 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000135.html>)
- **QMS (Quality Management System)**
医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(通常の医薬品のGMP基準に相当)
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000169.html>)

体外診断用医薬品の規制 薬事法関連法令以外

- **麻薬及び向精神薬取締法**
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S28/S28HO014.html>)
- **毒物劇物取締法**
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S25/S25HO303.html>)
- **遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)**
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15HO097.html>)
- **放射線同位元素等による放射線障害の防止に関する法律**
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S32/S32HO167.html>)

等

薬事規制における区分

承認品目

- ① 品目ごとに、その製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。
- ② ただし、薬事法第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。

(薬事法第14条)

認証品目

- ① 品目ごとに、その製造販売についての厚生労働大臣登録を受けた者(登録認証機関)の認証を受けなければならない。
- ② 対象は、薬事法第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品。

(薬事法第23条の2)

届出品目

- ① 品目ごとに、厚生労働省令の定めるところにより、厚生労働大臣に製造販売する旨を届け出なければならない。
- ② 対象は、厚生労働大臣が指定した承認・認証不要基準及び承認・認証不要体外診断用医薬品に該当するもの。

(薬事法第14条の9)

クラス分類との関係

クラス分類	リスクの程度	薬事規制上の区分
クラスⅠ 校正用標準物質があり自己点検が容易で、かつ一般用診断薬でないもの (ただし、基準不適合品目は承認品目)	低い	届出品目
クラスⅡ ・一般用検査薬 ・クラスⅠ又はⅢ何れにも該当しないもの (ただし、基準不適合品目は承認品目)		認証品目
クラスⅢ ・診断情報リスクが比較的大きく、情報の正確さが生命維持に与える影響が大きい品目 ・新規測定項目	高い	承認品目

薬事規制における区分—承認品目

承認品目は以下の4区分に分かれる

新規品目

新規項目(検出又は測定しようとする対象物質又は項目が日本においてこれまで承認若しくは認証された体外診断用医薬品によって検出又は測定されたことがないもの)を検出又は測定しようとする品目。

承認基準外品目

承認基準の定めのない品目。

承認基準品目

承認基準の定めのある品目であって、その基準に適合するもの。

基準不適合品目

承認基準、適合性認証基準、承認・認証不要基準の定めのある品目であって、その基準に適合しないもの。

製造販売承認

以下のいずれかに該当する場合、承認を受けられない

- ① 申請者が製造販売業許可を受けていない
→申請しようとする者は、申請品目に応じた製造販売業許可を取得しておく。
- ② 当該品目を製造する製造所が、製造業許可を受けていない
→申請品目は、その品目を製造できる区分の製造業許可を取得しておく。
- ③ 品質、有効性及び安全性に関する審査の結果、以下に該当する場合
性能を有しない
使用価値がない
医薬品として不適切
- ④ 製造所での製造管理又は品質管理の方法がQMS省令に不適合
→当該品目を製造する製造所は、QMS適合性調査を受け適合の判定を受けておく

体外診断用医薬品開発のプロセス

基礎研究

2~3年

診断標的や原理の検討、新規物質の合成、候補物質の絞り込み。
測定方法の確立、実験動物等での検証等。

試験方法・測定方法等の確立

0.5~1年

測定系: 性能仕様設定、仕様を実証するデータを取得。
製造系: QMS基準としての原材料の製造方法、規格及び試験測定方法の確立。
製造規格書作成、数ロットの試作製造。

申請用臨床データ取得

0.5~1年

臨床性能試験(通常医薬品での「治験」)により、性能を検証するデータを取得。
新規項目か後続品かで試験内容は異なる。
新規項目: ≥ 2 施設、 ≥ 150 検体の規模で性能・有用性等について検証。
GCP基準: 適用されないが、倫理面、データ信頼性は治験並みに確保する必要。

薬事申請

1~2年

承認、認証、届出→製品誕生

保険申請

0.5~1年

保険点数収載→実質的に販売可能

製造販売承認申請に必要な資料－1

添付資料	添付資料の項目	添付資料の項目の内容
イ. 起源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	1. 起源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	①開発の経緯 ②国内外での使用状況 ③臨床診断上の意義
	2. 申請品目の説明に関する資料	①測定方法(測定原理・操作方法・判定方法) ②反応系に関与する成分に関する情報 ③既存の体外診断用医薬品との類似性の説明
ロ. 仕様の設定に関する資料	1. 品質管理の方法に関する資料	
	2. 測定範囲等に関する資料	
	3. 校正用基準物資に関する資料	
	4. 基本要件への適合に関する資料	①基本要件への適合宣言に関する資料 ②基本要件への適合に関する資料
ハ. 安定性に関する資料	保存条件及び有効期間の設定に関する資料	

製造販売承認申請に必要な資料－2

添付資料	添付資料の項目	添付資料の項目の内容
ニ. 性能に関する資料	1. 性能に関する資料	①添加回収試験 ②希釈試験
	2. 操作方法に関する資料	
	3. 検体に関する資料	①反応特異性に関する資料
	4. 既存体外診断用医薬品との相関性データに関する資料	①既存体外診断用医薬品との相関性データに関する資料
	5. セロコンバージョンパネル等を用いた試験に関する資料	
ホ. リスク分析に関する資料	1. リスク分析に関する資料	①リスク分析実施体制に関する資料 ②重要なハザードに関する資料
ヘ. 製造方法に関する資料	製造工程と製造施設に関する資料	
ト. 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床性能試験成績に関する資料	

製造販売承認申請書に添付すべき資料の範囲

添付資料項目の番号	イ 起源		ロ 仕様				ハ 安定性	ニ 性能					ホ リスク		ヘ 製造	ト 臨床
	1	2	1	2	3	4		1	2	3	4	5	①	②		
新規品目	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	-	△	○	○	○	○
承認基準外品目	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	△	○	○	○	△
承認基準品目	×	○	△	×	△	○	○	×	×	×	○	△	○	○	○	△
基準不適合品目	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	△	○	○	○	△

○:添付、×:添付不要、△:個々のケースで判断

薬事相談制度(PMDA対面助言)

体外診断用医薬品開発の過程で、開発者/申請者は、PMDA*による各種相談(有料)が受けられる。

対面助言に関するURL

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html>

* : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

薬事相談制度(PMDA対面助言)

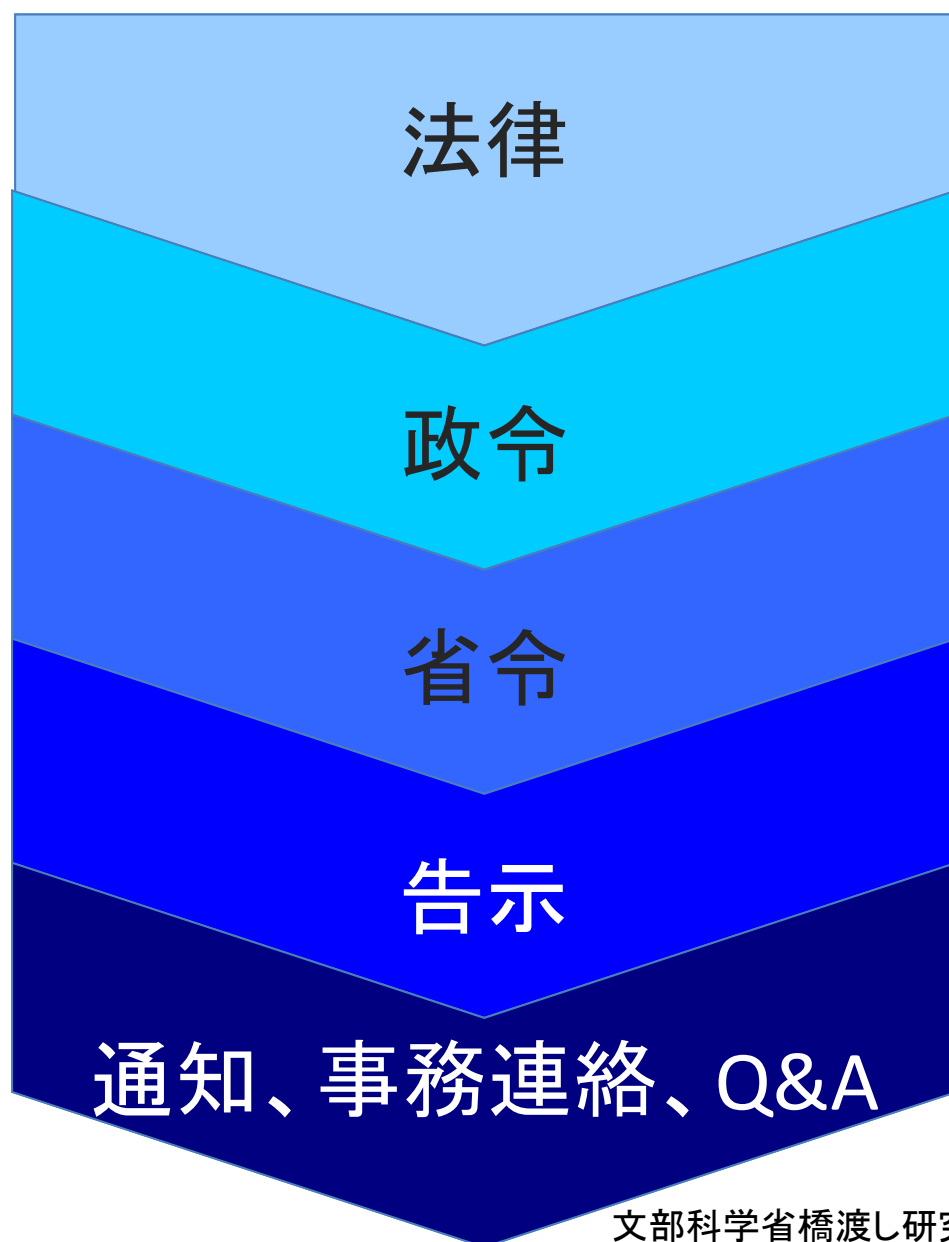
薬事戦略相談	1.医薬品戦略相談 2.医療機器戦略相談
新医薬品の治験相談 (新医薬品の事前評価相談、新医薬品のファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談及び信頼性基準適合性相談を除く)	1.医薬品手続 2.医薬品生物学的同源性試験等 3.医薬品安全性 4.医薬品品質 5.医薬品第Ⅰ相試験開始前 6.医薬品前期第Ⅱ相試験開始前 7.医薬品後期第Ⅱ相試験開始前 8.医薬品第Ⅱ相試験終了後 9.医薬品申請前 10.医薬品再評価・再審査臨床試験計画 11.医薬品再評価・再審査臨床試験終了時 12.医薬品追加
新医薬品の事前評価相談	1.医薬品事前評価(品質) 2.医薬品事前評価(非臨床・毒性) 3.医薬品事前評価(非臨床・薬理) 4.医薬品事前評価(非臨床・薬物動態) 5.医薬品事前評価(第Ⅰ相試験) 6.医薬品事前評価(第Ⅱ相試験) 7.医薬品事前評価(第Ⅱ相/第Ⅲ相試験)
ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談	ファーマコゲノミクス・バイオマーカー
一般用医薬品開発開始・申請前相談	1.スイッチOTC等申請前 2.治験実施計画書要点確認 3.新一般用医薬品開発妥当性
医療機器、体外診断用医薬品及び細胞・組織利用製品の治験相談等 (医療機器、体外診断用医薬品の事前評価相談及び信頼性基準適合性相談を除く)	1.医療機器開発前 2.医療機器安全性確認(生物系除く) 3.医療機器品質(生物系除く) 4.生物系医療機器安全性確認 5.生物系医療機器品質 6.医療機器性能試験 7.医療機器臨床評価 8.医療機器探索的治験 9.医療機器治験 10.医療機器申請前 11.医療機器申請手続 12.医療機器追加 13.遺伝子治療用医薬品資料整備 14.体外診断用医薬品開発前 15.体外診断用医薬品品質 16.体外診断用医薬品基準適合性 17.体外診断用医薬品臨床評価 18.体外診断用医薬品臨床性能試験 19.体外診断用医薬品申請前 20.体外診断用医薬品申請手続 21.体外診断用医薬品追加
医療機器及び体外診断用医薬品の事前評価相談	1.医療機器事前評価(品質) 2.医療機器事前評価(非臨床) 3.医療機器事前評価(臨床) 4.体外診断用医薬品事前評価(品質) 5.体外診断用医薬品事前評価相談(非臨床) 6.体外診断用医薬品事前評価(臨床)
簡易相談	1.後発医療用医薬品、一般用医薬品、殺虫・殺そ剤及び医薬部外品 2.医療機器・体外診断用医薬品 3.新医薬品記載整備等 4.GMP/QMS調査
事前面談	新医薬品、一般用医薬品、医療機器及び体外診断用医薬品
信頼性基準適合性相談	1.医薬品信頼性基準適合性 2.医療機器信頼性基準適合性

赤字項目が体外診断用医薬品に関するもの

薬機発第0630004号および同第0630007号(平成23年6月30日)による

第1～6章に係る 法律・省令・指針・通知等

規制の体系



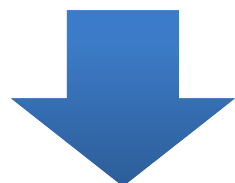
薬事法、医療法、医師法、
健康保険法、個人情報保護
法など

薬事法施行令など

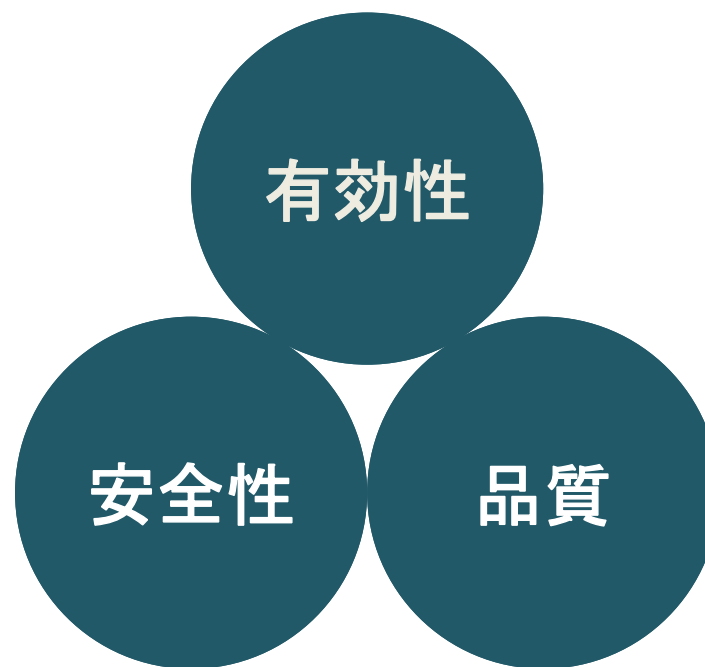
GCP省令、GLP省令、
GMP省令など

臨床研究に関する倫理指針、疫学
研究に関する倫理指針、ヒト幹細胞
を用いる臨床研究に関する指針な
ど

規制に則って 臨床試験をすること



倫理的
科学的
に証明すること



薬剤Aは疾患Bに効く



被験者個々の背景などを加味したうえで、
妥当なレベルの科学的検証

倫理的に臨床試験を実施する

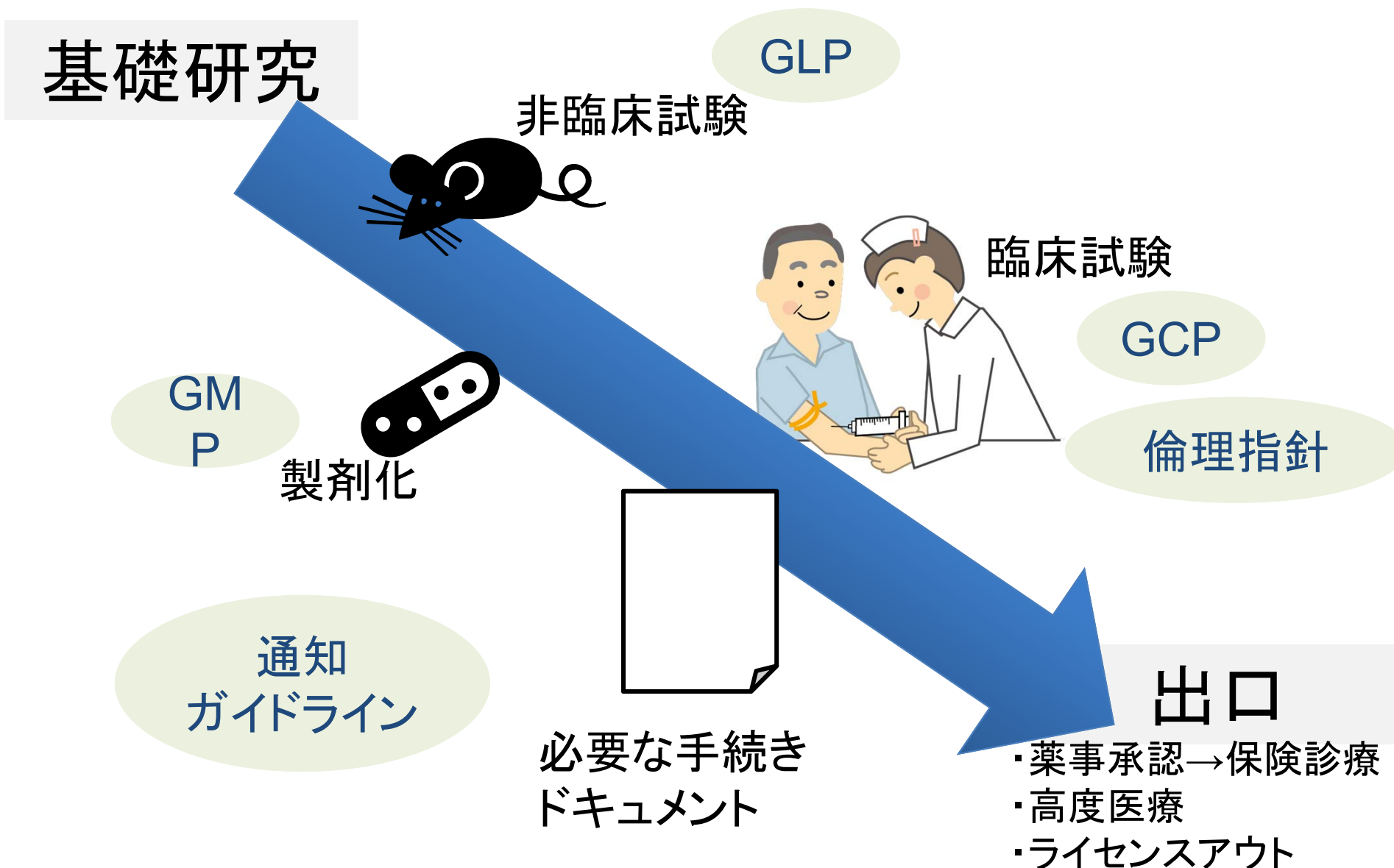
ヘルシンキ宣言

被験者の生命、健康、尊厳、完全無欠性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守る

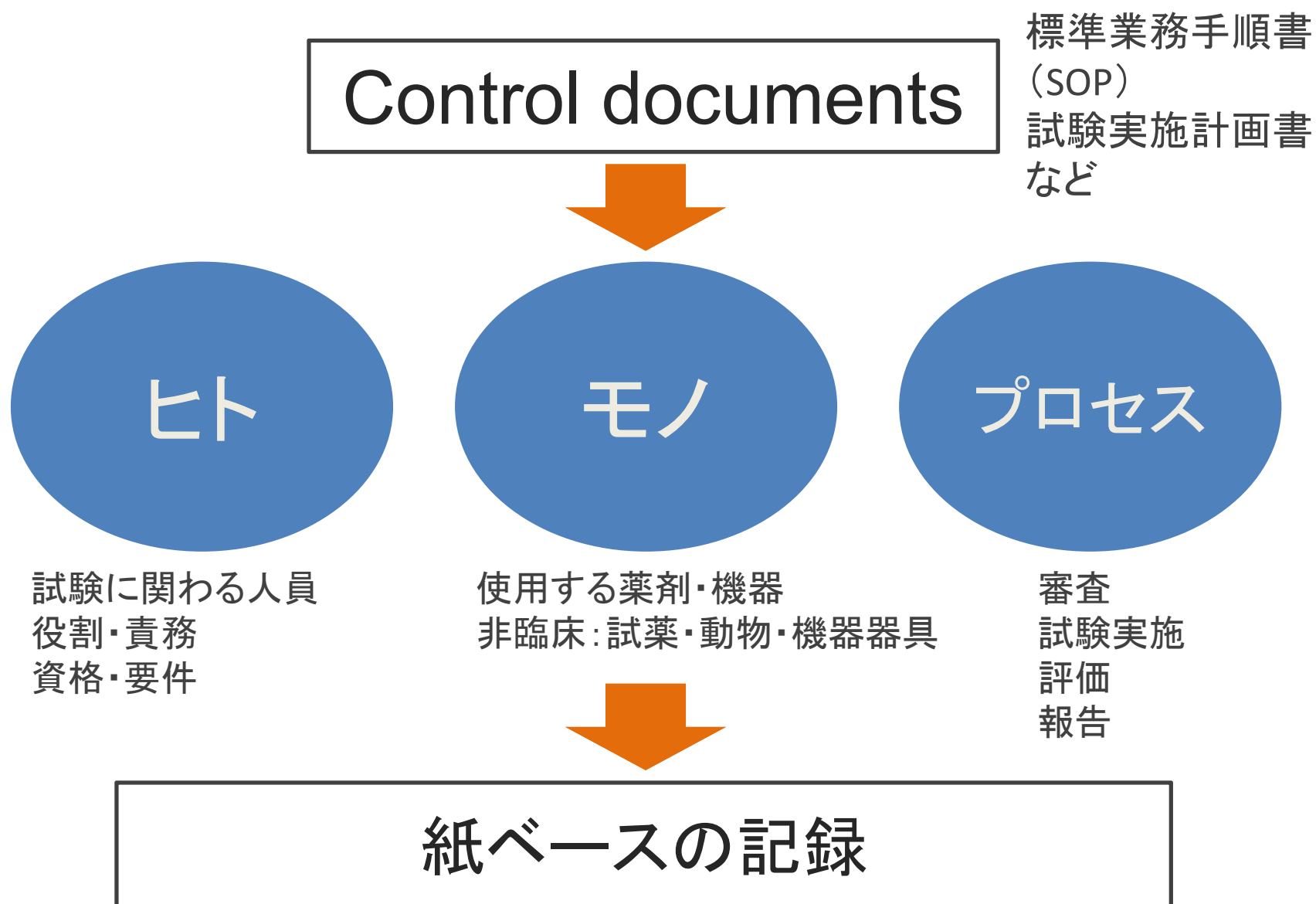
- インフォームド・コンセント
- 倫理審査委員会
- 研究の登録と結果の公開

データを無駄にしないこと

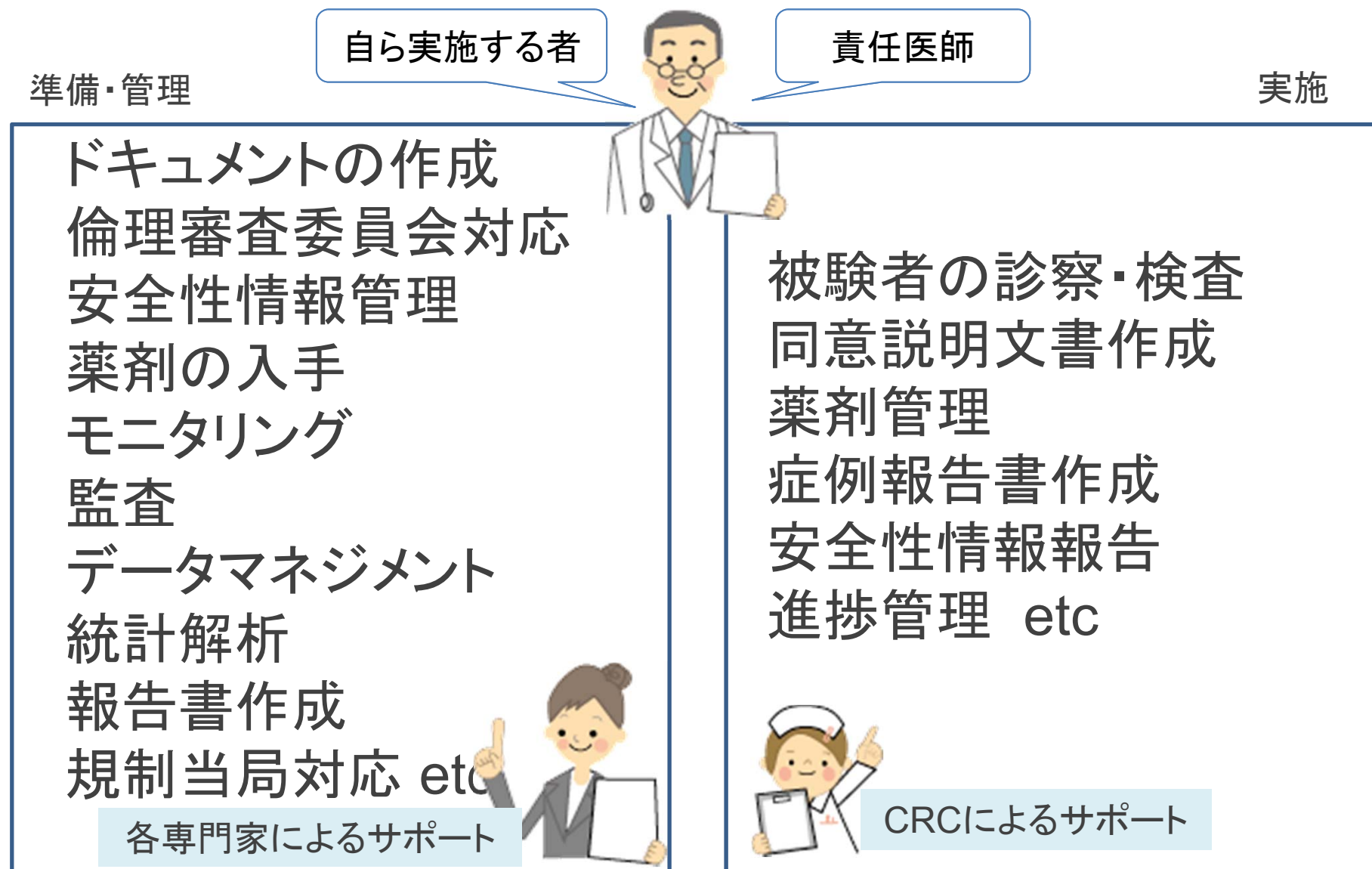
開発戦略を考えるうえでの規制



実務を行ううえでの規制



アカデミアにおける臨床試験支援体制の必要性



関連規制集

1.法律・省令・指針

倫理原則・法律			
	表題	通知番号	備考
1	ヘルシンキ宣言(2008年一部改正・ソウル)	平成20年10月	http://www.tri-kobe.org/references/pdf_index/1.pdf
2	個人情報の保護に関する法律	平成15年5月30日 法律第57号 最終改正: 平成21年6月5日 法律第49号	http://www.caa.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/houritsu.pdf
3	薬事法	昭和35年8月10日 法律第145号 (最終改正:平成18年6月21日法律第84号)	http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html
省令・指針			
	表題	通知番号	備考
1	臨床研究に関する倫理指針Q & A	平成20年12月16日	http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/gigisyokai.pdf

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>

厚生労働省法令等データベースサービス

法令検索

[目次\(体系\)検索へ](#)

[本文検索へ](#)

[情報詳細検索へ](#)

法令検索では、厚生労働省所管の法律、政令、省令、告示等を検索できます。
《最新:平成23年10月1日》
(平成23年12月2日更新)

通知検索

[目次\(体系\)検索へ](#)

[本文検索へ](#)

[情報詳細検索へ](#)

通知検索では、厚生労働省所管の主な訓令、通知、公示等を検索できます。
《最新:平成23年10月20日》
(平成23年12月2日更新)

公示閲覧

[公示・閲覧等](#)

公示閲覧では、厚生労働省所管の主な公示等について閲覧できます。

◆本データベースシステムのデータは概ね2ヶ月毎に更新されます。直近の更新により掲載されたデータ一覧については[こちら](#)をご覧ください。なお、更新までの間に発出された法令・通知等は以下の登載準備中のコーナーに掲載され、データベースへ登載後当該コーナーから削除されます。その際URLも変更となりますのでご留意下さい。