

医薬機審発0329第3号  
令和6年3月29日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定  
に関するガイダンスについて

再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速に実用化が図られるよう、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性を確保等に関する法律第23条の26において、条件及び期限付承認制度が設けられており、これまでに4製品が条件及び期限付承認を受けました。

今般、条件及び期限付承認制度の適用に係る予見性を高め、再生医療等製品のさらなる開発の促進に資することを目的として、別添のとおり、「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンス」を取りまとめましたので、再生医療等製品の開発に際して参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛てに発出するので、念のため申し添えます。

# 再生医療等製品に係る条件及び期限付承認 並びにその後の有効性評価計画策定に関する ガイダンス

## 1. 経緯

平成 25 年に成立した『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』(平成 25 年法律第 13 号、略称『再生医療推進法』) の第 11 条には、「国は、再生医療製品の特性を踏まえ、再生医療製品の早期の医薬品、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の規定による製造販売の承認を図り、かつ、安全性を確保するため、再生医療製品の審査に当たる人材の確保、再生医療製品の審査の透明化、再生医療製品の審査に関する体制の整備等のための必要な措置を講ずるものとする。」と定められている。また、同第 2 条の 2 には「再生医療の特性を踏まえ、生命倫理に配慮しつつ、迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進のため、施策の有機的な連携と実効性を伴う総合的な取組が進められるべきこと。」と定められている。

同じく平成 25 年に『薬事法』を改称・改正する形で成立した『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』(昭和 35 年法律第 145 号、略称『医薬品医療機器等法』)においては、再生医療の実用化に対応できるよう、再生医療に用いられるヒト細胞加工製品 (*ex vivo* 遺伝子治療用の遺伝子導入細胞加工製品を含む) 並びに *in vivo* 遺伝子治療に用いられる遺伝子治療用製品が、医薬品や医療機器から独立した新規カテゴリー「再生医療等製品」(第 2 条第 9 項) に分類され、またその特性を踏まえた製造販売承認制度「再生医療等製品の条件及び期限付承認制度」(第 23 条の 26)<sup>1</sup>が新設された。

令和 5 年 3 月の時点で条件及び期限付承認を得た再生医療等製品は 4 品目<sup>2</sup>に達している。ただし、製造販売承認を条件及び期限付とするかは、申請データの内容によって規制当局(独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び厚生労働省)

---

<sup>1</sup> 医薬品医療機器等法 第二十三条の二十六(条件及び期限付承認)

前条第一項の承認の申請者が製造販売をしようとする物が、次の各号のいずれにも該当する再生医療等製品である場合には、厚生労働大臣は、同条第二項第三号イ及びロの規定にかかわらず、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その適正な使用の確保のために必要な条件及び七年を超えない範囲内の期限を付してその品目に係る同条第一項の承認を与えることができる。

- 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。
- 二 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること。
- 三 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。

<sup>2</sup> ハートシート、ステミラック注、コラテジエン筋注用 4mg、デリタクト注

が判断している。これまで条件及び期限付承認を得た4品目は、申請データの内容に伴いケースバイケースの対応がなされているが、内閣府の再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会において、条件及び期限付承認の予見可能性が確保されることが期待されると指摘を受けている<sup>3</sup>。

## 2. 趣旨

再生医療等製品の条件及び期限付承認では、治験の結果から安全性が確認されており有効性が推定されると認められることが要件の一つである。再生医療等製品の条件及び期限付承認においては、一連の臨床開発の過程の中で、最終的に製品が患者にもたらすべきフィットを推定した上で、開発早期の探索的臨床試験で得られる一定程度の有効性に関する情報と、製造販売後に承認条件に基づいて実施される評価で得られる有効性及び安全性に関する情報を検討することが重要である。すなわち、条件及び期限付承認での製造販売は、その後にひかれている通常の承認審査、再審査へとつづく臨床開発の過程の途上と捉えることが適当である。したがって、条件及び期限付承認を経る臨床開発では、製造販売後の通常の製造販売承認審査に向け、製造販売後承認条件評価における有効性及び安全性の評価について、合理的かつ実施可能性のある計画が製造販売承認申請時に提示される必要がある<sup>4</sup>。また、条件及び期限付承認を得た再生医療等製品の有効性・安全性・品質の持続性を確保するためには、製品の不均質性など、条件及び期限付承認の背景に関する更なる理解並びに品質の再現性を継続的に向上させる承認取得後の取組みが重要であり、これらについての計画も製造販売承認申請時に提示されることが望ましい。条件及び期限付承認制度をよく理解したうえで、適切な運用が必要とされる。

本ガイドンスは、条件及び期限付承認制度の適用対象となる再生医療等製品の開発の可能性を高めることを目的に、本制度の適用対象を具体的に例示するとともに、開発における留意事項のほか、条件及び期限付承認における製造販売後承認条件評価として実施する使用成績調査若しくは製造販売後臨床試験のデザイン、並びに不均質な再生医療等製品の有効性・安全性・品質の持続性確保のために条件及び期限付承認後に実施される活動の計画について、条件及び期限付承認制度の適用を受けるためにどのような点に留意すべきか等に関する基本的な考え方を示すものである。

ただし、本ガイドンスは、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂

---

<sup>3</sup> 再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会の議論の中間まとめ（令和3年5月28日）

<sup>4</sup> 再生医療等製品の技術的ガイドンス（平成28年医療機器審査管理課事務連絡）4.6.2 条件及び期限付承認制度と開発のライフサイクル

されるものであり、申請内容等に対して拘束力を有するものではない。また、再生医療等製品の条件及び期限付承認の判断やその後の有効性評価計画の評価にあたっては、申請者は個別の製品に固有の特性も十分理解した上で、「合理性のある判断又は評価が達成できない可能性」を最小化することを目指しつつ、必要な情報を収集できるように柔軟に対応することが必要である。なお、個別の製品において必要となる有効性評価計画の評価については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用し相談することが勧められる。また、本ガイドラインのほか、国内外のその他の関連ガイドライン等を参考にすることも考慮すべきである。

### 3. 適用対象

再生医療等製品の条件及び期限付承認制度は、早期の治験データから有効性が推定され安全性が認められる再生医療等製品について厚生労働大臣が条件及び期限を付して製造販売承認を与えることができるというものである。細胞、ウイルス等を構成体とする再生医療等製品は不均質であることが多く、有効性の証明には十分な被験者数を組み入れた臨床試験による検証が重要となる一方で、希少疾患等の少数例の治験で評価せざるを得ないケースが多く、また治験製品の製造能力、作用機序の革新性、適応患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、有効性を検証するための臨床データを得るには非常に長い時間がかかり、治療を待つ患者に製品を届けることが困難になることが想定される。特に、生命に重大な影響があり、かつ既存の治療法等に十分な効果がない疾患の患者においては、効果が期待される再生医療等製品の開発長期化は致命的な影響を及ぼすことも想定される。そのため、治験の結果から、安全性は確認されており有効性が推定されると認められるものについては、製造販売後に有効性の検証及び安全性のさらなる評価を行い期限内に改めて申請をすることを前提とした、条件及び期限付承認制度が創設された。なお、開発企業は条件及び期限付承認を最終目的とした開発計画を立てるべきではなく、あらかじめ有効性の検証までを含めて計画すべきである。その過程で実施された探索的試験の結果から、当局が当該制度の対象となりうると判断したものに適用されるものであることに留意する必要がある。

したがって、条件及び期限付承認制度設立の背景に立ち返ったとき、下記 1)～3) のいずれも満たす再生医療等製品が条件及び期限付承認制度の適用となるため、予見性を高めたい場合は留意されたい。ただし、新規技術を用いた製品の場合等、必ずしも下記 1)～3) に当てはまるか明確でない場合が生じることも想定されるため、条件及び期限付承認制度の適用対象となるか独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用し相談することが勧められる。

1) 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと(医薬品医療機器等法第23条の26第1項第1号)の考え方

例1：ヒトから採取した細胞は、均一な細胞集団ではなく、培養や分化等の加工によってもさらに形質が変化し、亜集団が生じるため、細胞加工製品は均質ではないと考えられる場合もある。

例2：体内で発現する遺伝子を含有しているものについては、その発現過程で薬理作用発現物質の発現量が均質ではないと考えられる場合もある。

なお、上記に挙げたものは、例示であり、不均質の考え方を示したものである。

2) 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであること(医薬品医療機器等法第23条の26第1項第2号)の考え方

適切な臨床試験データから有効性について評価することが可能であり、申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるもの。

本制度の適用を前提とした開発を行う場合は、申請前に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用し治験デザインの適切性を相談することが勧められる。有効性の推定であっても、評価の対象となる臨床試験は、適切なデザイン及び運用により実施されることが前提であり、例えば、臨床的に意義のある適切な評価項目が設定されていること、評価者等のバイアスを最小化するための適切な方策がとられていること、臨床試験の信頼性を確保するための適切な運用がなされていることが必要となる。有効性評価指標については、基本的には確立した指標で評価する必要があるが、評価指標が確立していない場合は、臨床的意義の期待できる評価項目であることを説明する必要がある。事前に定められた仮説により全体集団で有効性の傾向を確認する試験を計画できれば、規制当局との合意が得られやすい。そのために、有効性が推定できたことを判断するための達成基準を統計学的に設定できるかが重要となる。必要となる被験者数の一般的な算出方法の例として、表1及び表2を参考にされたい。なお、評価指標に基づく、仮説の新たな提案は、製品の特徴、疾患等の要素に応じてケースバイケースで議論する必要があることから、対面助言を通じて合意しておくことが望ましい。

表1 有意水準両側10%、検出力80%、1:1割付で2群にて設定した仮説の検定に  
必要な被験者数(参考)

ランダム化比較試験		対照群の有効割合								
		80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	5%
本品群の有効割合	90%	314例	98例	50例	32例	22例	16例	12例	8例	8例
	80%	—	462例	128例	62例	36例	24例	16例	12例	10例
	70%	—	—	562例	148例	66例	38例	24例	16例	12例
	60%	—	—	—	610例	154例	66例	36例	22例	16例
	50%	—	—	—	—	610例	148例	62例	32例	24例
	40%	—	—	—	—	—	562例	128例	50例	34例
	30%	—	—	—	—	—	—	462例	98例	56例
	20%	—	—	—	—	—	—	—	314例	120例
	10%	—	—	—	—	—	—	—	—	686例

表2 有意水準両側10%、検出力80%にて単群で設定した仮説の検定に必要な被験者数（参考）

単群試験		閾値有効割合								
		80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	5%
本品群の有効割合	90%	83例	26例	13例	8例	5例	3例	—*	—*	—*
	80%	—	119例	33例	15例	9例	5例	3例	—*	—*
	70%	—	—	142例	37例	16例	9例	5例	3例	—*
	60%	—	—	—	153例	38例	16例	8例	4例	—*
	50%	—	—	—	—	151例	35例	13例	6例	3例
	40%	—	—	—	—	—	136例	29例	10例	5例
	30%	—	—	—	—	—	—	109例	20例	9例
	20%	—	—	—	—	—	—	—	69例	22例
	10%	—	—	—	—	—	—	—	—	150例

\*複数例を3例以上としたため、本治験での利用は不適格

実施済みの試験から事後に、「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」を探索的に評価する場合は、臨床試験成績の他、適用となる疾患の希少性・重篤性、十分な効果を有する既存治療法が存在しないことなどを考慮することになる。以下に掲げるものは「効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」と判断するに際し、規制当局側と議論の余地があると考えられる。

- 自然経過による改善が認められず、リハビリテーションなどのバイアスを排除した上でもなお、自然歴（文献やRWD等のデータを含む）と比較するなどして、当該製品の投与群の一部に、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 病状の進行が速く、また致死性の高い疾患を対象としており、生存期間の延長が認められることは稀であるのにも関わらず、投与群に

において一定程度の臨床的意義のある生存期間の延長が認められること。

- 確立した有効性評価の指標と相関が期待されるバイオマーカーなどの他の指標で、一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
  - 外科的手術を伴う再生医療等製品において、手法確立までの試行錯誤や十分な検討が必要であり、かつ一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
  - 進行性かつ不可逆性の疾患であり、一定以上病態が進行すると既存薬の投与による有効性が期待しづらくなる疾患において、当該製品の投与群の一部において、当該疾患に対して一定程度の臨床的意義のある情報が得られていること。
- 3) 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものでないこと。  
(医薬品医療機器等法第23条の26第1項第3号)の考え方  
適切な臨床試験データから安全性を評価することが可能であり、その結果、上記に該当しないと判断されたもの。

#### 4. 条件及び期限付承認となる再生医療等製品の承認審査及び条件及び期限付承認後の承認条件評価計画の評価において留意すべき事項

「令和4年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」において、ヒト細胞加工製品たる再生医療等製品に共通する特性に基づき条件及び期限付製造販売承認後の承認条件評価計画の評価において留意すべき事項が検討されている。同事業による評価指標<sup>5</sup>では、ヒト細胞加工製品以外の再生医療等製品についても参考となる可能性があるとされたことを踏まえ、現時点で留意すべきと考えられる事項であるため参考されたい。例えば、製造販売後承認条件評価で考慮すべき点として、(1)症例数、(2)評価実施施設数、(3)評価項目の客観性、(4)症例のランダム化、(5)評価の盲検化、(6)対照群の設定と方向(前向きor後ろ向き)が挙げられる。条件及び期限付承認後の再申請の際には、本製品の有効性検証を行うことを念頭に入れ、試験の成功確率を高めるため、治験で得た経験をもとに十分な検討を行う必要がある。当該試験は製造販売後に実施されることを踏まえ、期待すべき結果が期限内に得られるために明確な

---

<sup>5</sup> ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付製造販売承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標

計画を立てる必要があり、そのために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談等を利用するすることが望ましい。ただし、当該評価指標は条件及び期限付承認を受けた全ての再生医療等製品について網羅的に示したものとは限らないことに留意すること。

## 5. 最後に

再生医療等製品の条件及び期限付承認制度は、治療を待つ患者に製品を早期に届けることを目的として設立されたものである。製造販売後調査等の結果に基づき、期限内に改めて申請をすることで製造販売後承認条件評価を行った結果、有効性が確認されなければ、承認の継続は認められない。本制度の適用を受けようとする製造販売業者は、臨床開発の段階から、製造販売後の通常の製造販売承認審査に向け、製造販売後承認条件評価について、合理的かつ実施可能性のある計画を立案し、製造販売承認申請時に提示する必要がある。製造販売承認申請しようとする再生医療等製品が、条件及び期限付承認制度により早期に治療が受けられると期待を寄せている患者の尊厳や信頼を損なうことがあってはならないことを共通認識とした上で、条件及び期限付承認を取得した品目が、最終的に通常承認を得るために考慮すべき点を明確にし、継続的な患者アクセスを可能とするために本ガイドンスは策定された。

(別記)

一般社団法人日本医療機器産業連合会

一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会

欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

欧州製薬団体連合会在日技術委員会

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム

一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会

一般社団法人日本再生医療学会

一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会