

# 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（概要）①

## 1. 経緯

平成25年、『医薬品医療機器等法』にて、新たに「再生医療等製品\*」が分類され、その特性を踏まえた承認制度たる「再生医療等製品の条件及び期限付承認制度\*\*」が新設。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がケースバイケースで判断。令和3年、再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会において、条件及び期限付き承認の予見可能性が確保されることが期待されるとの指摘。

\* 再生医療や細胞治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

\*\* ①均質でない、②有効性が推定される、③安全性が推定されるものでない、を満たすものについて、期限を付して承認を与える制度。期限内に改めて申請をしなければならない。

## 2. 趣旨

条件及び期限付承認を経る臨床開発では、上市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**。そのため、**条件及び期限付き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**製造販売後使用成績調査若しくは製造販売後臨床試験のデザイン計画**等について、本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。

## 3. 適用範囲

（詳細は次のページ）

## 4. 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

（次世代評価指標より引用。詳細はスライド3、4枚目）

## 5. 最後に

・製造販売後使用成績調査等の結果に基づき期限内に改めて承認申請されたのち、PMDAでの審査結果に基づき審議会で審議した結果、**有効性が確認されていないと判断された場合は、承認の継続は認められない**。

・製造販売承認申請しようとする再生医療等製品が、条件及び期限付き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**。

# 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（概要）②

## 3. 適用範囲

条件及び期限付き制度設立の背景に立ち返ったとき、下記1)～3)のいずれも満たすものが条件及び期限付き制度の適用となる。

### 1) 申請に係る再生医療等製品が均質でないことへの考え方

例1：ヒトから採取した細胞は、**均質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。

### 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への考え方

⇒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：

- ✓ 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
- ✓ **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**（そうでない場合は、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）。
- ✓ **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**できること。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。

○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：

- ※ただし、臨床試験成績のほか、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
- **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、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、**投与群において一定程度の臨床的意義のある生存期間の延長が長期にわたって認められる**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。
- **外科的手術を伴う場合**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辛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への考え方

⇒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。

# ヒト由来の間葉系幹細胞等を原料とするヒト細胞加工製品の 条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標（概要）①

## 次世代評価指標作成事業について

- 医療ニーズが高く実用可能性のある医療機器及び再生医療等製品について、審査時に用いる技術的な評価指標等をあらかじめ作成・公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図ることを目的として、平成17年度からこれらの評価指標を検討し、公表しているところ。
- 評価指標は、申請資料の収集や承認審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項を示すものであり、技術開発の著しい次世代の医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる事項について示したものである。なお、評価指標は、**法的な基準という位置付けではなく、製品開発の際に参考とされる事項をまとめたもの**である。

## 本評価指標作成の経緯

- 近年、様々な疾患領域において、間葉系幹細胞又は間葉系間質細胞（以下、「MSC」）を原料としたヒト細胞加工製品の開発が進められている。
- MSCを原料とした製品については、**細胞の亜集団から構成される製品として不均質性を有することが想定される**ことから、**条件及び期限付承認制度の活用が想定される**。
- こうした背景を踏まえ、次世代評価指標事業においてMSCを原料とした製品をベースに、条件及び期限付承認を受けた後の**製造販売後承認条件評価**において留意すべき点を評価指標としてまとめた。
- なお、MSCを原料とする製品をテーマとしているが、「2.本文書の対象」において「ヒトMSC加工製品以外の再生医療等製品でも参考になる可能性がある」旨に言及しており、**他の再生医療等製品においても参照可能**な指標として作成している。

# ヒト由来の間葉系幹細胞等を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標（概要）②

## ヒトMSC加工製品の製造販売承認審査において留意すべき事項

### ○ヒトMSC加工製品の特性

- ・細胞亜集団であり、ドナー間で差が生じうる（MSCの不均質性）
- ・MSCは様々な生理活性を有する

### ○ヒト細胞加工製品を用いた再生医療等製品の実用化

- 1)重篤で生命を脅かす疾患、2)身体の機能を著しく損なう疾患、3)QOLを著しく損なう疾患等に罹患し、**従来の治療法では救えない患者に適用できる製品**については、**安全性を確保しつつ、できるだけ早期に患者のアクセスを確保することが重要**

### ○MSC加工製品の条件及び期限付承認を検討する際の留意事項

- ・上記特性を踏まえ、本承認に係る製造販売承認審査までに証明すべき事項の特定
- ・上記特性を勘案して**患者にもたらすベネフィットと想定される当該製品投与時のリスクを低減した上で、なお残るリスクとの間のバランスを確認**

## 条件及び期限付承認後の承認条件評価計画に基づく評価において留意すべき事項

- 申請者及び規制当局は、下記（1）～（7）の要素を含め、計画の妥当性を明らかにするとともに、事前に達成基準を明らかにすること

(1)症例数、(2)評価実施施設数、(3)評価パラメータの客観性、(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 後向き）、(7)製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性

- ・上記（1）～（7）の要素を踏まえた上で、安全性確保のためのリスクマネジメントに加え、**有効性エビデンスの収集が達成できないリスクに関する管理計画を提示し、条件及び期限付承認の取得前に規制当局と合意しておくこと**

1 再生医療等製品に係る条件及び期限付承認  
2 並びにその後の有効性評価計画策定に関する  
3 ガイダンス（案）  
4

5 1. 経緯

6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 いる。

17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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。

25 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  
26 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、承認申請時に  
27 開発企業の申立てではなく、申請データの内容によって規制当局（医薬品医療機

<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、コラテジェン筋注用 4mg、デリタクト注

28 器総合機構及び厚生労働省)が判断している。これまで条件及び期限付承認を得  
29 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  
30 が、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  
31 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>。

32

## 33 2. 趣旨

34 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  
35 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  
36 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  
37 に製品が患者にもたらすベネフィットを推定した上で、開発早期の探索的臨床  
38 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  
39 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  
40 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  
41 え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  
42 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  
43 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  
44 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  
45 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  
46 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  
47 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  
48 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  
49 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  
50 く理解したうえで、適切な運用が必要とされる。

51 本ガイダンスは、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  
52 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  
53 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  
54 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  
55 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  
56 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  
57 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  
58 的な考え方を示すものである。

59 ただし、本ガイダンスは、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ダンス（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

60 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  
61 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  
62 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  
63 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  
64 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  
65 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  
66 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  
67 ンスのほか、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  
68 べきである。

### 70 3. 適用対象

71 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  
72 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  
73 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  
74 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  
75 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、  
76 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もしくは外科的手術が  
77 必要なために盲検化が困難であるケースが多く、また治験製品の製造能力、作用  
78 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  
79 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  
80 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  
81 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  
82 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  
83 る。そのため、治験の結果では、安全性は確認されており有効性が推定されると  
84 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  
85 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  
86 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  
87 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  
88 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  
89 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。

90 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)  
91 ~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  
92 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  
93 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  
94 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  
95 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。

96 1) 原則として、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  
97 器等法第 23 条の 26 第 1 項第 1 号）の考え方

98 例 1：ヒトから採取した細胞は、均質な細胞集団ではなく、培養や分化等  
99 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  
100 品は均質ではないと考えられる場合もある。

101 例 2：体内で発現する遺伝子を含むしているものについては、その発現過  
102 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。

103 なお、上記に挙げたものは、例示であり、不均一の考え方を示したもの  
104 である。

105 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  
106 薬品医療機器等法第 23 条の 26 第 1 項第 2 号）の考え方

107 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、  
108 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。

109 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  
110 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  
111 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  
112 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  
113 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  
114 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  
115 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  
116 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  
117 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  
118 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  
119 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  
120 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  
121 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  
122 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  
123 価指標に基づく、仮説検定の新たな提案は、製品の特徴、疾患等の要素に  
124 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  
125 て合意しておくことが望ましい。

126  
127 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  
128 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

129  
130  
131  
132

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

133  
134  
135

\* 複数例を 3 例以上としたため、本試験での利用は不適格

136  
137  
138  
139  
140  
141

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。

142  
143  
144  
145  
146  
147

- 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

- 148 おいて一定程度の臨床的意義のある生存期間の延長が長期にわたっ  
149 て認められること。
- 150 ● 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  
151 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  
152 と。
  - 153 ● 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  
154 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  
155 報が得られていること。
  - 156 ● 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  
157 薬の投与による有効性が期待し辛くなる疾患において、当該製品の  
158 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  
159 ある情報が得られていること。
- 160
- 161 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  
162 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。  
163 (医薬品医療機器等法第 23 条の 26 第 1 項第 3 号) の考え方  
164 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  
165 果、上記に該当しないと判断されたもの。
- 166

#### 167 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 168 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

169 「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、  
170 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  
171 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  
172 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  
173 についても参考となる可能性があることとされたことを踏まえ、現時点で留意すべ  
174 きと考えられる事項であるため参照されたい。例えば、製造販売後承認条件評価  
175 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  
176 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  
177 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  
178 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、  
179 治験で得た経験をもとに十分な検討を行う必要がある。当該試験は市販後に実  
180 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計画

---

<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

181 を立てる必要があり、そのために、医薬品医療機器総合機構の相談等を利用する  
182 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  
183 生医療等製品について網羅的に示したものと限らないことに留意すること。

184

## 185 5. 最後に

186 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  
187 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  
188 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  
189 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  
190 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  
191 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  
192 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  
193 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  
194 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  
195 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  
196 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  
197 可能とするために本ガイドスは策定された。

198

1 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  
2 品の条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する  
3 評価指標（案）  
4

5 1. はじめに

6 再生医療等製品（『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に  
7 関する法律』（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条第 9 項に規定する「再生医療等  
8 製品」をいう。以下同じ。）のうち、ヒト（自己）体性幹細胞加工製品及びヒト  
9 （同種）体性幹細胞加工製品の品質及び安全性を確保するための基本的な技術  
10 要件は、それぞれ『ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確  
11 保について』（平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 2 号厚生労働省医薬食品局  
12 長通知。以下「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の指針」という。）及び『ヒ  
13 ト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について』（平成 24  
14 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 3 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「ヒト（同  
15 種）体性幹細胞加工医薬品等の指針」という。）に定められているところである。  
16 本文書は、再生医療等製品のうち、人に由来する間葉系幹細胞若しくは間葉系間  
17 質細胞（合わせて MSC と呼ぶ。以下同じ。）を原料とするヒト細胞加工製品（ヒ  
18 ト MSC 加工製品と呼ぶ。以下同じ。）の条件及び期限付製造販売承認（『医薬品、  
19 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  
20 第 145 号）第 23 条第 26 項に規定する「条件及び期限付承認」をいう。以下同  
21 じ。）において上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項、並びに条件及  
22 び期限付承認時に課される承認条件としての有効性評価の計画を策定するにあ  
23 たって留意すべき事項を示すものである。  
24

25 2. 本文書の対象

26 本文書は、ヒト MSC 加工製品の条件及び期限付承認の該当性を検討する際に  
27 留意すべき事項、並びに条件及び期限付承認時に課される承認条件としての有  
28 効性評価の計画を策定するにあたって留意すべき事項を、規制当局の審査担当  
29 者及びヒト MSC 加工製品の製造販売承認申請者に対して示すものである。本文  
30 書で示す内容は、ヒト MSC 加工製品以外の再生医療等製品についても参考とな  
31 る可能性がある。ただし、本文書で示す内容をいかに参考とすべきかについては、  
32 製造販売業者は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが勧めら  
33 れる。  
34

35 3. 本文書の位置づけ

36 本文書は、ヒト MSC 加工製品に共通する特性及びヒト MSC 加工製品を用いた

37 再生医療等（『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』（平成 25 年法律第 85  
38 号）第 2 条に規定する「再生医療等」をいう。以下同じ。）に共通する特性を踏  
39 まえ、現時点で留意するべきと考えられる事項を示したものであり、網羅的に示  
40 したものであるとは限らない。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を  
41 踏まえ改訂されるものであり、申請内容等に対して拘束力を有するものではない。  
42

43 ヒト MSC 加工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検  
44 討にあたっては、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  
45 判断又はその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  
46 な情報が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  
47 において必要となる評価については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に  
48 相談することを強く勧める。本文書その他、国内外のその他の関連ガイドラインを  
49 参考にすることも考慮すべきである。  
50

#### 51 4. 用語の定義

52 本文書における用語の定義は、『ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の指針』  
53 及び『ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の指針』の定義による他、以下のと  
54 おりとする。  
55

- 56 ① 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells) : 中胚葉性組織 (間葉) に由来  
57 する体性幹細胞の一種であり、1) プラスチック培養容器に接着する、  
58 2) CD105, CD73, CD90 が陽性かつ CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a,  
59 CD19, HLA-Class II (DR) が陰性、3) 間葉系細胞 (骨、脂肪、軟骨) へ  
60 の分化能を有する、の 3 条件を満たすものと定義する。脂肪組織、骨髄、  
61 臍帯、歯髄等から分離することが可能である。かつ、MHC Class-II を発  
62 現せず、サイトカインや増殖因子を分泌する等の作用で免疫調節機能  
63 を持ち、組織再生・修復を促進するなどの特徴を示す。
- 64 ② 間葉系間質細胞 (mesenchymal stromal cells) : 中胚葉性組織 (間葉)  
65 に由来しプラスチック培養容器に接着する線維芽細胞様細胞。間葉系間  
66 質細胞のうち特定の基準を満たすものを間葉系幹細胞という。
- 67 ③ MSC : 間葉系幹細胞又は間葉系間質細胞をいう。  
68

#### 69 5. ヒト MSC 加工製品の製造販売承認審査において留意すべき事項

70 『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  
71 的な推進に関する法律』（平成 25 年法律第 13 号）第 11 条には、「国は、再生医  
72 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

73 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、  
74 安全性を確保するため、再生医療等製品の審査に当たる人材の確保、再生医療製  
75 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  
76 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  
77 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  
78 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  
79 進められるべきこと。」と定められている。したがって、ヒト MSC 加工製品の製  
80 造販売承認審査において条件及び期限付承認を検討する際にも、ヒト MSC 加工  
81 製品自体の特性と、ヒト MSC 加工製品を用いた再生医療等の特性を踏まえる必  
82 要がある。

83

## 84 5.1. ヒト MSC 加工製品の特性

### 85 5.1.1. ヒト MSC の不均質性

86 ヒト MSC のうちヒト間葉系幹細胞は、骨・脂肪・軟骨などの間葉系細胞への分  
87 化能を有するが、ヒト間葉系幹細胞を原料とし、これを体外で分化させることで  
88 得られる特定の間葉系細胞を主成分としたヒト細胞加工製品の開発事例は多く  
89 はない。むしろ、ヒト MSC 加工製品の多くは、培養等の加工が施されたヒト MSC  
90 (以下「加工ヒト MSC」という。)を主成分としたものである。

91 ヒト MSC のうちヒト間葉系間質細胞は単に中胚葉性組織(間葉)に由来しプ  
92 ラスチック培養容器に接着する線維芽細胞様細胞を指し、また、ヒト間葉系幹細  
93 胞に特異的な細胞表面抗原等のバイオマーカーは知られていない。すなわち、ヒ  
94 ト間葉系間質細胞であれ、ヒト間葉系幹細胞であれ、総じてヒト MSC は均質な  
95 細胞集団ではなく、複数の細胞亜集団から構成されるものである。

96 したがって、多くのヒト MSC 加工製品において主成分となっている加工ヒト  
97 MSC は、一定の有効性や安全性を確保するために必要と考えられる品質規格や特  
98 性解析基準を満たす細胞集団であるという点に限れば製造ロット間では同質と  
99 言えるものの、従来の低分子医薬品やバイオ医薬品とは異なり、現時点での技術  
100 で測定可能な品質特性をすべて挙げたとしても、有効性や安全性を十分に保証  
101 するために必要な重要品質特性及び品質変動要因すべてが完全に同定又は網羅  
102 されうるとは限らない。つまり、ヒト MSC 加工製品の主成分が加工ヒト MSC の  
103 場合、当該加工ヒト MSC は所定の品質規格や特性解析では捉えられない特性に  
104 において差異のある複数の細胞亜集団から構成された不均質なものである可能性  
105 が高い。当該加工ヒト MSC の有効性と安全性の継続的な再現性を確保するため  
106 には、この複数の細胞亜集団による不均質性を理解するための努力が必要であ  
107 ることを認識することが重要である。

108

### 109 5.1.2. ヒト MSC の作用機序の多様性

110 一般に、医薬品等の有効性の継続的な再現性を確保するためには、その作用機  
111 序の理解および作用機序に関連する品質特性の理解と管理が重要である。ヒト  
112 MSC には、免疫抑制（抗炎症）作用・組織再生作用・血管新生作用・線維化抑制  
113 作用・抗酸化ストレス作用・抗アポトーシス作用・病態部位（虚血・炎症部位）  
114 への遊走能など、様々な生理作用が知られている。したがって、ヒト MSC 加工製  
115 品の主成分が加工ヒト MSC の場合、当該加工ヒト MSC の様々な生理機能が患者  
116 において如何に相互作用しながら有効性を発揮するかを定量的に非臨床段階で  
117 理解することは一般に困難である。非臨床 proof-of-concept 試験（効力又は性  
118 能を裏付ける試験）において推定することは可能かもしれないが、加工ヒト MSC  
119 の臨床における作用機序を正しく理解するためには、製品の品質データと臨床  
120 データとを照合することによる解析が、従来の医薬品やバイオ医薬品の場合よ  
121 りも重要となる。なお、同じく加工ヒト MSC を主成分とする複数品目のヒト MSC  
122 加工製品の間であっても、適応症に対する主な作用機序が異なれば、各製品の有  
123 効性と密接に関連する重要品質特性は製品ごとに異なる可能性がある。

### 125 5.1.3. 自己由来ヒト MSC 加工製品の品質のドナー間での差

126 ヒト MSC 加工製品の出発原料となる MSC には、投与対象患者本人をドナーと  
127 するもの（自己由来ヒト MSC）と投与対象患者ではないドナーから採取されたも  
128 の（同種由来ヒト MSC）がありうる。自己由来ヒト MSC 加工製品の利点としては、  
129 ウイルス等の感染性因子の混入については同種由来ヒト MSC 加工製品の場合ほ  
130 ど厳重な管理が必要ではないことが挙げられる。しかし、自己由来 MSC 加工製  
131 品には、以下に示すような特徴があり、出発原料細胞ドナー（患者）の差による  
132 品質の不均質性が生ずる可能性が高いため、これらの特徴を踏まえた慎重な品  
133 質の開発計画が求められる。

- 135 ① 治験開始前に患者由来の検体を入手することが難しく、健常人由来等の  
136 検体を用いて特性解析を実施した場合は、治験開始段階で得られる試験  
137 製造品の特性解析結果と、患者由来の細胞を用いて実施する治験製品の  
138 特性解析結果は、必ずしも同等でない可能性がある。
- 139 ② 患者ごとに製造する必要がある自己由来 MSC 加工製品においては、治験  
140 製品の品質管理戦略の妥当性、それに基づくベリフィケーションマスタ  
141 ープランの作成が求められるため、治験開始後の品質相談も活用し慎重  
142 に進めることが必要となる。自己由来 MSC 加工製品では、品質規格とし  
143 て定められた特性以外の細胞の特性が患者ごとに異なり、工程の変動要  
144 因も複雑であり特定することは容易でない。

- 145 ③ 製造可能な製品の量に制限があり、特性解析を実施する上で、十分な検  
146 体量が得られないことが考えられる。

## 147 148 5.2. ヒト細胞加工製品を用いた再生医療等の特性

### 149 5.2.1. 対象疾患の重篤性等

150 新しい医療モダリティとしてのヒト細胞加工製品は、従来の技術では治療困  
151 難な疾病に対して新しい治療法を提供する手段として期待されている。特にわ  
152 が国のように、ヒトの臓器・組織ないしヒト細胞の確保が困難な医療状況下にお  
153 いてはなおさらのこと、これらを移植する治療法の代替手段等として大きく期  
154 待されており、その実用化と広がりを目指す声は『再生医療を国民が迅速かつ安全  
155 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  
156 法律 13 号）に反映されている。ヒト細胞加工製品の中でも特に、1) 重篤で生命  
157 を脅かす疾患、若しくは 2) 身体の機能を著しく損なう疾患、若しくは 3) 身体の  
158 機能や形態を一定程度損なうことにより QOL (quality of life, 生活の質) を  
159 著しく損なう疾患など、を罹患し、従来の治療法では限界があり克服できない患  
160 者を治療するために用いられる製品については、安全性を確保しつつもできる  
161 だけ早期に患者のアクセスを確保することが重要である。したがって、希少疾病  
162 用再生医療等製品、先駆的再生医療等製品、特定用途再生医療等製品又は先駆け  
163 審査指定制度の指定を受けたヒト細胞加工製品は、早期に製造販売承認を受け  
164 ることが期待されている。

### 165 166 5.2.2. 外科的手術とともに使用される再生医療等製品

167 ヒト細胞加工製品を用いた再生医療等製品には大きく分けて、製品を静脈内  
168 から投与する場合のように外科的手術を伴わない治療と製品投与時に外科的手  
169 術が必要な治療が存在する。外科的手術が必要な治療では、手法確立までの試行  
170 錯誤が必要な場合も存在する。このため、従来の多くの低分子医薬品やバイオ医  
171 薬品を用いた治療とは異なり、再生医療等製品で特に外科的手術を伴う場合に  
172 は、手術法を十分に検討するとともに、臨床試験結果に基づき手術法及び留意事  
173 項を適切に医療者に情報提供する必要がある。さらに、製造販売後にも引き続き  
174 術式に関する情報の収集及びその検討を行うとともに、新たな知見が得られた  
175 場合には適切に医療者に情報提供する必要がある。



178 **5.3. ヒト MSC 加工製品の条件及び期限付製造販売承認を検討する際の留意事**  
179 **項**

180 『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  
181 和 35 年法律第 145 号）第 23 条第 26 項によれば、

- 182 一 申請に係る再生医療等製品が均質でないこと。  
183 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。  
184 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  
185 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  
186 こと。

187 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、その  
188 適正な使用の確保のために必要な条件及び 7 年を超えない範囲内の期限を付し  
189 てその品目に係る製造販売承認（条件及び期限付承認）を与えることができる。  
190 ヒト MSC 加工製品についての第 23 条第 26 項第一号の要件については、本文書  
191 の 5.1. 項に留意する必要がある。すなわち、条件及び期限付承認の後に改めて  
192 実施される製造販売承認審査までに、1) ヒト MSC 加工製品の主成分となるヒト  
193 細胞集団の不均質性の理解、2) 主たる作用機序の理解及び臨床有効性と関連す  
194 る重要品質特性の理解、並びに 3) 原料細胞ドナーの差による最終製品の品質の  
195 ばらつきに関する理解、について何をどこまで明らかにする計画であるかを明  
196 らかにする必要がある。製品ライフサイクル初期には品質が均質でないことが  
197 不可避であるとしても、製品の有効性及び安全性の継続的な再現性を確保する  
198 ためには、可能な範囲で品質の不均質性を理解し、その管理に努める必要がある。

199 第 23 条の 26 第 1 項第 2 号の「効能、効果又は性能を有すると推定される」た  
200 めに必要な治験による有効性エビデンスレベルは、当該製品を用いた再生医療  
201 等の特性、すなわち本文書の 5.2. 項に留意しつつ、製品ごとに判断する。また、  
202 作用機序に基づいたベネフィットについても、まずは本文書の 5.2. 項を勘案し  
203 つつ最終的に当該製品を用いた再生医療等が患者にもたらすベネフィットを推  
204 定する。次に、明らかに想定される当該製品投与時のリスク（他の治療法の機会  
205 損失のリスクも含む）を技術的に可能かつ科学的に合理的な範囲で低減した上  
206 でなお残るリスクを明らかにし、これと推定されたベネフィットとの間のバラ  
207 ンスを勘案して判断する。

208  
209 **6. 条件及び期限付製造販売承認後の承認条件評価計画に基づく評価において**  
210 **留意すべき事項**

211 ヒト MSC 加工製品をはじめとする再生医療等製品の条件及び期限付承認にお  
212 いては、一連の臨床開発のライフサイクルの中で、最終的に製品が患者にもたら  
213 すベネ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

214 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  
215 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  
216 なわち、条件及び期限付承認での上市は、その後にひかえている通常の承認審査、  
217 再審査へとつづく臨床開発のライフサイクルの途上と捉えることが適当である。  
218 したがって、条件及び期限付承認を経る臨床開発では、上市後の通常の製造販売  
219 承認審査に向けて、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  
220 について、合理的かつ実施可能性のある計画が条件及び期限付承認が適用され  
221 るまでに提示される必要がある。

222 製造販売後承認条件評価で考慮すべき点は、（１）症例数、（２）評価実施施設  
223 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）  
224 対照群の設定と方向（前向き or 後ろ向き）が挙げられる。これらが妥当と判断  
225 されなければ製造販売承認の検討に堪え得るデータとならない。条件及び期限  
226 付承認の該当性を検討する場合、申請者及び規制当局は（１）～（６）を踏まえ  
227 た上で、（７）使用成績調査等の選択の妥当性についての説明も必要となる。再  
228 生医療等製品は必ずしも成分が均質ではなく、成分の不均質性を踏まえた上で  
229 有効性評価を行うには治験段階で十分な症例数・施設数を得ることが困難であ  
230 ったり、希少あるいは重篤な疾患を対象とするためもしくは外科的手術が必要  
231 なために盲検化が困難であるなど、通常の治験の枠組みでの評価が困難な場合  
232 が多いと想定されるからである。したがって、条件及び期限付承認を得た再生医  
233 療等製品の製造販売後承認条件評価の計画は重要であり、申請者及び規制当局  
234 は上記（１）～（７）を含め、当該計画の妥当性を明らかにするとともに、事前  
235 に達成基準を明らかにしておく必要がある。実際の製造販売後承認条件評価に  
236 おいて、申請者と規制当局との間で合意された達成基準に満たない場合には、改  
237 めて製造販売承認申請を行っても有効性の確認ができないことから製造販売承  
238 認を認められないこともありうる。

239 製造販売後承認条件評価の一環として自然歴等の比較対照群を前向きに取得  
240 することが不可能な場合、選択できる有効性評価方法が限定され、さらに利用で  
241 けるエンドポイントも限定されることになる。それらにより、臨床的有效性を説  
242 明することが困難な試験デザインとなった場合、製品が患者にもたらすベネフ  
243 ィットを説明することができなくなるため、製造販売承認に向かって進めるこ  
244 と自体が困難になる。

245 以下、（１）～（７）のそれぞれに関する留意点を述べる。

246  
247

248 (1) 症例数

249 製造販売後承認条件評価における有効性評価に必要な最低限の症例  
250 数は、基本的に臨床的意義のある評価項目において、統計学的に評価で  
251 きる例数を設定すべきである。ただし症例数は、国内の対象患者数や対  
252 象疾患の重篤度、患者の QOL、代替治療法の有無などにより変わりうる。  
253 したがって、最低限必要とされる症例数については、これらの因子を勘  
254 案した上で品目ごとに申請者と規制当局との間で合意する必要がある。  
255 5. 項で示したような MSC の特性等から有効性の検証を行うことが難しい  
256 製品においては、対照群の症例数が重要であることに留意すべきである。  
257 中間解析に基づく症例数再設計を計画するのであれば、予めその手順を  
258 具体的に定めておく必要がある。

259

260 (2) 評価実施施設数

261 評価の施設間差を検討できるように、製造販売後承認条件評価におけ  
262 る評価実施施設数は、原則として複数であることが望まれる。一方、製  
263 品の保管や輸送が製品の品質へ及ぼす影響の観点から、製造販売後承認  
264 条件評価の場所や製造所の場所による制約のために評価実施施設数が  
265 限定される場合がありうるが、このような場合、申請者は少数施設で評  
266 価を実施する妥当性について説明する必要がある。

267

268 (3) 評価項目の客観性

269 評価項目は、評価にあたり患者や評価者の主観、施設間差といったバ  
270 イアスが生じないと考えられるもの及び特に非盲検の場合には試験治  
271 療を知っていても評価に対する影響がほとんどないもの（例：死亡）で  
272 あることが望ましい。可能な限り客観的で定量的な評価項目を採用する  
273 こと。主観的な項目がエンドポイントの場合、バイアスの影響で製造販  
274 売後承認条件評価のデータは堅牢なものとはなりにくい。したがって、  
275 客観的で定量的な評価項目を用いない場合には、申請者はその必要性又  
276 は妥当性について説明する必要がある。有効性評価項目に関しては、製  
277 造販売後承認条件評価の前にあらかじめ達成基準を設定すること。製造  
278 販売後承認条件評価計画時にはランダム化や盲検化が困難な製  
279 品が多いことを考慮するとともに、自然治癒などを考慮した上で評価項  
280 目やその達成基準を設定すること。評価法については、評価者間及び評  
281 価実施施設間で標準化されていなければならない。

282

283 (4) 症例のランダム化

284 使用成績調査等での症例のランダム化は困難な場合がある。特に、条  
285 件及び期限付承認を得た製品の適応症において既存治療法の効果が乏  
286 しいなどの場合には、対象患者に当該製品が優先的に使用され、本品を  
287 使用しない群（対照群）を設定することが難しく、製造販売承認後にラン  
288 ダム化比較試験を実施することは困難となることが想定される。ラン  
289 ダム化の実施が困難な場合は、申請者はその理由を説明すること。

290 投与時に外科的な介入が必要な場合は、ホーソン効果や正のプラセボ  
291 効果に注意する。例えば、外科的な介入が必要な製品の場合、道義的な  
292 理由から対照群の外科的手技が実施できない施設があって、前向き  
293 の非介入の対照群と介入の製品群が設定されることもありうると想定され  
294 る。対照群データが後ろ向き研究では、データ基盤の整備が十分でない  
295 と結果の解釈が困難になることを理解する。

#### 296 (5) 評価の盲検化

297 使用成績調査等での評価の盲検化は困難な場合がある。ただし、評価  
298 者が主治医と患者の診療情報を共有していない者であれば、評価の盲検  
299 化ができる可能性はある。したがって、評価者盲検を評価法の標準化と  
300 併せて実施することを検討すべきである。有効性の評価について、客観  
301 性に配慮した計画（例：複数の医師による評価、第三者による評価）と  
302 することが適切である。主治医による評価を実施する場合には、申請者  
303 はその必要性和妥当性を説明しなければならない。

304 エンドポイントが、評価にあたり患者や評価者の主観、施設間差とい  
305 ったバイアスが生じないと考えられるものである場合（例：死亡）は、  
306 盲検下での製造販売後臨床試験として実施されるものではなくても、適  
307 切な外部対照や既存のデータが存在するような場合には使用成績調査  
308 においても一定の有効性評価は可能である。一方、そのようなエンドポ  
309 イントであっても、例えば発生イベント数が少ないなどの場合は、有効  
310 性を厳密に評価することが困難となる可能性も考えられるため、主要評  
311 価項目の設定にあたっては、イベント発生数なども考慮し、適切で評価  
312 可能な計画とすることが重要である。重要な副次評価項目についても対  
313 照群との比較を行い製品の有効性を評価する計画とすることが重要と  
314 なる。評価の客観性を担保する方策として、中央判定委員会を設置し、  
315 使用成績調査における医療現場での評価の妥当性を審査する体制を構  
316 築することが望ましい。中央判定委員会を設置しない場合は、申請者は  
317 その理由を説明すること。

## 320 (6) 対照群の設定と方向（前向き or 後ろ向き）

321 製造販売後の有効性評価を非ランダム化での使用成績比較調査で行  
322 う場合、本品を使用しない者（対照群）のデータをどのように取得すべ  
323 きか、どのようなバイアスが発生し、どのように対処できるか、という  
324 課題についての検討が必要である。その際には以下の点に留意すること。  
325

- 326 A) 科学的なエビデンスに基づく有効性の評価には、「対照群の設定」及  
327 び「対照群との差を見出すための評価項目の妥当性」が必要となる。  
328 また、条件及び期限付承認時の有効性のエビデンスのレベルが低い  
329 場合は製造販売後承認条件評価における有効性検証は困難になる。
- 330 B) 使用成績調査の結果に基づいて再生医療等製品の有効性評価を行う  
331 ためには、当該製品による治療を実施しなかった場合の疾患経過を  
332 検討材料とするための、同じ疾患背景を有する対象疾患患者におけ  
333 る臨床経過のデータの収集やその利用可能性が重要になる。情報の  
334 収集にあたっては、治療に手技の熟練度が関連するような場合には、  
335 施設によって対象疾患に対する医療実態や患者の疾患背景が異なる  
336 可能性があること、及び既に実施された臨床試験の成績や後ろ向き  
337 研究によって取得したデータでは、対象疾患に対する治療体系が現  
338 在又は今後の治療体系と異なる可能性があることから、異なる施設  
339 や過去のデータから得られた情報は必ずしも適切な情報とはならない  
340 ことに注意が必要である。そのため、可能な限り当該製品の投与  
341 を行う施設又はこれと同等と考えられる施設において当該製品の適  
342 応対象となるような対象疾患患者の臨床経過に関する情報を同時期  
343 に前向きに収集し、当該製品使用時の成績と比較検討することが適  
344 切である。このような検討方法をとることが不可能な申請者は、自  
345 らの検討方法の妥当性を十分に説明しなければならない。
- 346 C) 生命予後による評価を行う場合は、本来であれば、ランダム化した  
347 同時比較対照群を設定して実施することが適切である。しかしなが  
348 ら、再生医療等製品が条件及び期限付承認を受けて医療現場で使用  
349 可能となった段階では、ランダム化比較臨床試験の実施が困難とな  
350 ることが想定される。そのような場合は、外部対照との適切な比較  
351 を行う計画とする必要がある。また、対照の選択について、同様な  
352 治療を受けていると考えられる同一施設内で当該再生医療等製品を  
353 使用しない患者を対照とすることが一案として考えられる。しかし  
354 ながら、同一施設内では当該再生医療等製品が使用可能な患者では、  
355 本品が使用される傾向となることが想定され、結果として対照は本

356 品が適用できない患者に偏るとい患者選択バイアスの発生が懸念  
357 される場合には、対照となる患者を他施設より選択する方法も受入  
358 れ可能である。ただしその際には、施設間差による影響に留意すべ  
359 きであり、対照として組み入れる患者と本品を使用する患者との背  
360 景の差異について、マッチング等の手法を利用することにより、有  
361 効性評価におけるバイアスを軽減することが必要である。

362 D) 再生医療等製品を使用する施設と使用しない施設で前向きにデー  
363 タを取得して製品の有効性を評価する場合には、以下の点に留意す  
364 こと：

- 365 ① 施設が異なることから、患者背景は異なることが予想される。
- 366 ② 製品が供給される地域に限られることや、カルタヘナ法への対  
367 応のため使用施設が限られる場合など特殊な事情も想定され  
368 る。
- 369 ③ 治療前に大量生産が可能で広く流通する製品（例えば同種由来  
370 細胞加工製品）に関しては、使用できる施設や医師の要件の限定  
371 が緩い場合、あるいは期待感の高い製品の場合には、製品を使用  
372 しない患者の経過に関する情報を市販後に前向きに収集するこ  
373 とは困難なおそれがある。
- 374 ④ 投与時に外科的な介入が必要な場合は、ホーソン効果や正のプ  
375 ラセボ効果への注意が必要である。道義的な問題から非介入の  
376 対照群と介入の治療群の試験しか実施できない可能性がある。
- 377 ⑤ 評価実施施設数が多ければ、前向きの対照データを取得する施  
378 設を設定しやすくなる。ただし、すべての評価実施施設におい  
379 て、標準化された評価を適切に実施することができることを確  
380 認する必要がある。
- 381 ⑥ 対照群のデータの前向きの収集は、製品群のデータ収集期間を  
382 網羅する期間で実施する必要がある。これは、再生医療等製品の  
383 有効性は、医療従事者の投与手技の熟練、臨床経験に基づく適用  
384 対象患者背景の収斂・変化、病状管理の改善などにより変化する  
385 可能性があるからであり、対照群のデータの前向きの収集を製  
386 品群のデータ収集期間の早期または他の特定の期間内に終了し  
387 た場合、対照群のデータが製品群のデータの対照として適切で  
388 なくなる可能性が生ずる。
- 389 ⑦ 有効性評価において外部コントロールを使用する場合、比較デ  
390 ータのマッチングについては、少数の因子であれば揃えること  
391 が可能である。予後因子があると前向きの使用群と後ろ向きの

392 対照群とでのマッチングは難しく、プロペンシティブスコア等による調整が必要となる。したがって、予後因子について考える必要があるのであれば、後ろ向きより前向きで対照データを取得することが望ましい。

396 ⑧ 新規に製造販売承認を受けた再生医療等製品は、多くの場合、使用できる施設や医師の要件が限定される。したがって、同様の背景を持つ他の病院で前向きにデータを取得することが難しいこともありうる。そのような場合は、バリデートされたデータベースにあるデータとの比較、又は同一施設での後ろ向きのヒストリカルコントロールデータとの比較による評価が可能であるかを検討する。

403 E) 再生医療等製品の使用群のデータを前向きに、コントロール群のデータを後ろ向きにとる場合には、データの信頼性と連続性及び時代背景の影響等を考慮し、使用可能なデータとなり得るかの検討が必要である。対照群のデータ取得方法としては、バリデートされた再生医療等データ登録システム（例えば、NRMD <https://nrmd.jp/> や FormsNet3 <https://www.jdchct.or.jp/ctr/>）の活用も考えられる。対照群データを後ろ向きに取得する場合は、評価に必要なデータが得られていることを予め確認する必要がある。患者背景や時期が異なる、又は被験者の組み入れ方が異なることがあり、データが本質的に揃っていないことがあることに注意が必要である。データの時間性と時代性にも注意が必要である。すなわち、後ろ向きのデータと前向きのデータとでは通常、取得された時期に数年の開きがあること、並びに支持的な治療や薬の進歩及びリハビリテーションの方法の進歩などの因子を考慮して評価可能であるかを検討することが必要である。

## 419 (7) 使用成績調査等の選択の妥当性

420 使用成績調査に基づく評価には限界があり、実行可能な範囲でバイアスを最大限排除したとしても、結果には疑義が生じる可能性があり、注意が必要である。治験ではなく条件及び期限付承認後に評価することを許容した場合、条件及び期限付承認後の製品プロファイルを医療現場にどのように継続的に情報提供すべきか、という課題については以下の点に留意すること。

426 A) 対象疾患の重篤度、対象疾患患者数、患者のQOL、代替治療法の有無  
427 使用成績調査のデータ内にあるバイアスの許容度に関しては、対象疾患

428 の重篤度、対象疾患患者数、患者の QOL 又は代替治療法の有無などで異  
429 なりうる。ただし一般論としては、バイアスを許容することは、有効性・  
430 安全性評価の妥当性を冒すことにつながるリスクである。

431

432 B) 製造販売後の有効性の機序及び関連する重要品質特性の検証の体制  
433 製品の作用機序やこれに関連する重要品質特性が製造販売前の段階で  
434 必ずしも完全には立証されていない場合に、製造販売後の臨床使用実績  
435 と製品の品質特性データの解析により、これらの理解を深めることは重  
436 要である。製造販売承認後の使用実績と製品の品質特性データの解析に  
437 より得られる可能性のある情報としては、例えば以下のようなものが挙  
438 げられる：

439 ① 臨床有効性と品質特性データとの相関解析による作用機序の理  
440 解

441 ② 臨床有効性と品質ベリフィケーション又は製造時の品質特性の  
442 データとの相関解析による、条件及び期限付承認時の有効性関  
443 連重要品質特性に関する妥当性の検証

444 ③ 臨床有効性と品質特性データとの相関解析による新規重要品質  
445 特性の同定

446 ④ 製品の体内動態もしくは体内分布

447 ⑤ 臨床経験や対象疾患の層別解析による、有効性が期待できる患  
448 者群の理解

449 ⑥ 医師の臨床手技の改善・標準化やリハビリテーション等との複  
450 合化による有効性又は治療再現性の向上

451

452 C) 製造販売後承認条件評価による有効性エビデンス収集の実現可能性

453 申請者は、上記（１）～（６）及び（７）の A)～B)に挙げられた要素  
454 及び留意点を踏まえた上で、製造販売後の製品の安全性確保のためのリ  
455 スクマネジメントプランに加え、計画する製造販売後承認条件評価では  
456 科学的評価に適う有効性エビデンスの収集が達成できないかもしれない  
457 かもしれないというリスクに関する管理計画（製造販売後有効性評価  
458 マネジメントプラン）を製品ごとに提示し、条件及び期限付製造販売承  
459 認の前に規制当局と合意すること。