

改正薬事法における再生医療 等製品の承認審査について

厚生労働省医薬食品局
医療機器・再生医療等製品審査管理室

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

改正の背景

- iPS細胞等による再生医療は、革新的な医療として実用化に向けた国民の期待が高い。一方で、安全面などの課題が存在。
- このため、再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう、その特性（※）を踏まえた制度等を設けることが必要。

※ 再生医療等製品の主な特性
人の細胞等を用いることから個人差などを反映し、品質が不均一となること

【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、再生医療等製品の「章」を設ける。

<再生医療等製品の範囲>

- ・ 人の細胞に培養等の加工を施したものであって、①身体の構造・機能の再建・修復・形成や、②疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
- ・ 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの

※これらはいずれも人の細胞等を用いることから、品質が不均一であり、有効性の予測が困難な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

【条件及び期限付承認制度の導入】

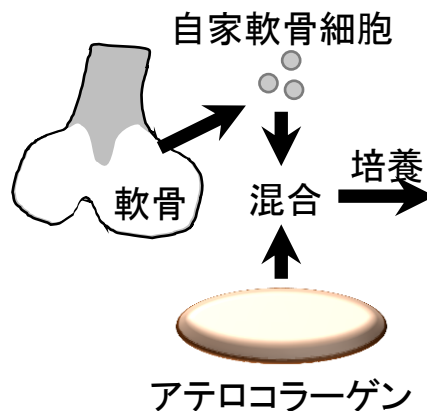
- (2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。

※ 条件及び期限については、販売先を専門的な医師や設備を有する医療機関等に限定する条件や、原則として7年を超えない範囲内の期限を想定。また、承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して、再度承認申請を行うことが必要。

再生医療等製品の例

【細胞を使って身体の構造等の再建等を行う例：軟骨再生製品】

自家軟骨細胞を生体外のコラーゲンゲル中にて、培養した物。外傷等により欠損した軟骨部位に移植し、軟骨細胞-コラーゲンゲル等からなる軟骨様組織により、軟骨機能の修復が期待される。



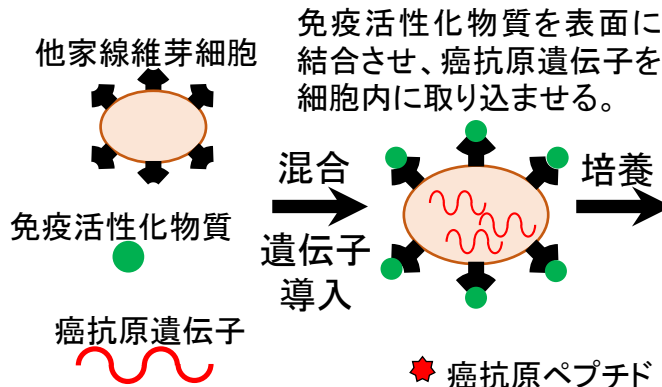
コラーゲンゲル内で細胞を培養する。



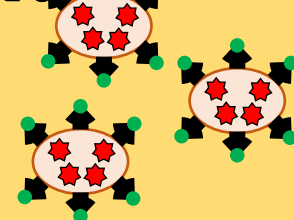
<患者の体内に投与>

【細胞を使って疾病の治療を行う例：癌免疫製品】

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



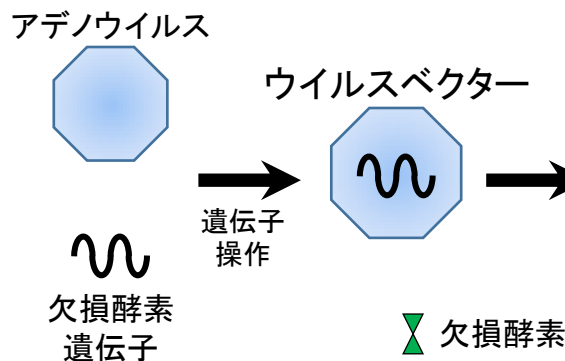
癌抗原遺伝子から癌抗原ペプチドを発現させる。



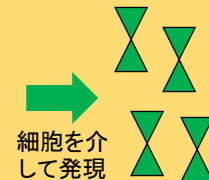
<患者の体内に投与>

【遺伝子治療の例：遺伝性疾患治療製品】

ウイルスに先天的に欠損した遺伝子(例えば、アデノシンデアミナーゼ遺伝子など)を保持させ、患者に投与した後に、導入遺伝子が発現することで、遺伝性疾患の治療効果が期待される。



患者に投与した後、体内で、遺伝子から酵素が発現する。



<患者の体内に投与>

再生医療等製品の条件及び期限付承認と従来の承認の関係

- 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

国内で進行中又は終了した再生医療製品の治験の状況

製品	対象疾患	開発者等	備考
既承認(参考)			
自己培養表皮	重症熱傷	J-TEC	
自己培養軟骨	膝関節軟骨損傷	J-TEC	
承認申請済みのもの			
同種間葉系幹細胞	急性GVHD	JCRファーマ	GVHD(移植片対宿主病)とは、移植医療の際にドナーの移植片が免疫反応によりレシピエント側を攻撃するもの 骨髄液から分離した間葉系幹細胞を静脈投与する製品 平成26年9月26日申請
治験中又は治験が終了したもの			
自己骨格筋芽細胞由来細胞シート	虚血性心疾患	テルモ	患者の大腿部から筋肉を採取し、これに含まれる骨格筋芽細胞を体外で培養してシートにし、傷んだ心筋の表面に貼る製品
自己培養表皮	栄養障害型表皮水疱症	J-TEC	適応拡大
自己培養表皮	先天性巨大色素性母斑	J-TEC	適応拡大 成育医療センターで医師主導治験を実施
MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球/TBI-1201	固形癌	タカラバイオ	がん免疫療法の一類型
自己軟骨細胞加工製品	膝関節軟骨損傷	神戸先端医療センター病院	
自己間葉系幹細胞	脳梗塞	札幌医科大学	
自己間葉系幹細胞	脊髄損傷	札幌医科大学	

再生医療等製品に関するガイドラインの策定状況

1. 策定済み(由来細胞ごとの評価指標)

	ガイドライン	策定期期
1	体性幹細胞(自家)由来製品	平成24年9月
2	体性幹細胞(他家)由来製品	平成24年9月
3	iPS(様)細胞(自家)由来製品	平成24年9月
4	iPS(様)細胞(他家)由来製品	平成24年9月
5	ES細胞由来製品	平成24年9月

2. 策定済み(個別製品ごとの評価指標)

	ガイドライン	策定期期
1	重症心不全細胞治療用細胞シート	平成22年1月
2	角膜上皮細胞シート	平成22年1月
3	角膜内皮細胞シート	平成22年5月
4	関節軟骨再生	平成22年12月
5	歯周組織治療用細胞シート	平成23年12月
6	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	平成25年5月
7	同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	平成26年9月

3. 策定検討中

	ガイドライン
1	がんウイルス療法に係るガイドライン
2	がんワクチン・免疫療法の品質、非臨床、臨床のガイドライン
3	脳梗塞に用いる骨髄間質細胞の品質、非臨床、臨床のガイドライン
4	ES細胞を加工した製品の品質、安全性に関するガイドライン
5	iPS細胞から作製した血小板等の品質に関するガイドライン
6	心筋シート、角膜シート、軟骨再生等に関するガイドライン
7	脂肪由来幹細胞を加工した製品の非臨床試験に関するガイドライン
8	再生医療等製品の原料となるiPS細胞の品質・安全性評価に関するガイドライン
9	気管・鼻軟骨再生に関する評価指標

承認申請に添付する資料(新再生医療等製品の場合)

項目	内容
起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	<ul style="list-style-type: none"> ・起原又は発見の経緯 ・外国における使用状況 ・類似する他の治療法との比較検討等
製造方法並びに規格及び試験方法等	<ul style="list-style-type: none"> ・製品の構造、構成細胞、導入遺伝子 ・使用する原料等 ・製造方法 ・規格及び試験方法(細胞数及び生存率、確認試験、細胞の純度試験、細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験、製造工程由来不純物試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、ウイルス試験、力価試験 等)
安定性	<ul style="list-style-type: none"> ・輸送、保存条件、有効期間の根拠
効能、効果又は性能	<ul style="list-style-type: none"> ・効力又は性能を裏付ける試験
製品の体内動態	<ul style="list-style-type: none"> ・生体内分布 ・その他の体内動態
非臨床安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・一般毒性(急性毒性、慢性毒性 等) ・その他の安全性(培養細胞の目的外の形質転換に関する検討、産生するサイトカインの生体への影響に関する検討、導入遺伝子等による発現産物の免疫反応に関する検討、異所性組織形成や造腫瘍性に関する検討 等)
臨床試験等の試験成績	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床試験等の試験成績
リスク分析	<ul style="list-style-type: none"> ・リスク対策計画 ・製造販売後使用成績調査計画 ・実施予定の臨床試験計画
添付文書等記載事項	<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書案 ・効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意(案)等及びその設定根拠

PMDAにおける再生医療等製品の審査状況

PMDA 再生医療製品等審査部 再生医療・遺伝子治療製品チーム



審査チーム

部長

審査役

チーム主任

チーム数: 1
審査員数: 28人
(うちPh.D 23人、
M.D. 7人)
(H26.9現在、人材
交流を含む。)

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

薬事戦略相談の実績(H23.7.1~H26.6.30)

相談者	医薬品 (再生医療除く)	医療機器 (再生医療除く)	再生医療関係	計
大学	72	23	20(28)	115(123) (55%(53%))
企業・ベンチャー	12	15	22(33)	49(60) (23%(26%))
研究機関	29	5	11(17)	45(51) (22%(22%))
計	113 (54%)	43 (21%)	53(78) (25%(33%))	209(234) (100%)

最近の主な取り組み

- ①薬事戦略相談の開始(H23.7~)
→再生医療製品の開発促進
- ②審査員の増員、研修の拡充
・平成30年度末に1.065人
→審査の質的向上・迅速化
- ③人材交流の活性化
・大学等から研究者受入れ(H23.10~)
・大学、研究機関等への職員派遣
→人材の育成
審査の質的向上・迅速化
- ④科学委員会の設置(H24~)
→先端技術応用製品への対応
審査の質的向上・迅速化
など