



令和5年11月27日
渋谷, 東京

第20回 医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム

再生医療等製品の条件・期限付承認に関するガイドラインの方向性

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

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
または厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

自然科学のリテラシー vs. 規制上のリテラシー

有効性の「確認」「推定」とは何か？

薬機法「再生医療等製品の製造販売の承認を“与えない”とき」

（再生医療等製品の製造販売の承認）

第二十三条の二十五 再生医療等製品の製造販売をしようとする者は、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 次の各号の**いずれかに該当する**ときは、**前項の承認は、与えない**。

- 一 申請者が、第二十三条の二十第一項の許可を受けていないとき。
- 二 申請に係る再生医療等製品を製造する製造所が、第二十三条の二十二第一項の許可（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）又は前条第一項の認定（申請をした品目について製造ができる区分に係るものに限る。）を受けていないとき。
- 三 申請に係る再生医療等製品の名称、構成細胞、導入遺伝子、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイから八までの**いずれかに該当するとき**。

イ 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると認められない**とき。

“「有効性」が認められない”

ロ 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認められる**とき。

“「安全性」が認められない”

イ又はロに掲げる場合のほか、再生医療等製品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

四 申請に係る再生医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。



製造販売承認には、**「有効性」が認められ**、且つ**「安全性」が認められる**ことが必要

臨床試験における自然科学的「効能、効果又は性能」評価



「効能、効果又は性能」に関する帰無仮説が棄却された場合、

= 帰無仮説「効能も効果も性能もない」を、一定水準未満の危険率（例： $p < 0.05$ ）で棄却できる場合

➡ 「効能、効果又は性能があることが示唆（suggest）される」と結論する。

・・・日本語では「示唆される」は「推定される」とほぼ同じ意味

自然科学のリテラシー

投薬群と対照群との差についての統計学的検定においては、

一定の有意水準における信頼区間を推定し、観測された差が信頼区間の外にあることを以て

「差がゼロであるとは言えない」と結論する。つまり、結論自体はあくまで「推定」である。

薬機法「再生医療等製品の製造販売の承認を“与えない”とき」

(再生医療等製品の製造販売の承認)

第二十三条の二十五 再生医療等製品の製造販売をしようとする者は、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 次の各号の**いずれかに該当する**ときは、**前項の承認は、与えない**。

- 一 申請者が、第二十三条の二十第一項の許可を受けて
- 二 申請に係る再生医療等製品を製造する製造所が、第
- 三 申請に係る再生医療等製品の名称、構成細胞、

では、製造販売承認の必要条件
「**効能、効果又は性能を有すると認められるとき**」
とは、どんなときなのか？

イ 申請に係る**効能、効果又は性能を有すると認められない**とき。

ロ 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認められる**とき。

ハ イ又はロに掲げる場合のほか、再生医療等製品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当する
とき。

四 申請に係る再生医療等製品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

臨床試験における自然科学的「効能、効果又は性能」評価



「効能、効果又は性能」に関する帰無仮説が棄却された場合、

=帰無仮説「効能も効果も性能もない」を、一定水準未満の危険率（例： $p < 0.05$ ）で棄却できる場合

➡ 「効能、効果又は性能があることが**示唆 (suggest) される**」と結論する。

・・・日本語では「**示唆される**」は「**推定される**」とほぼ同じ意味

規制上のリテラシー

『「**示唆 (suggest) される**」ことが「**確かめられた**」』ということをも「**認められる**」と定義すれば、
統計学的有意差が有ることを以て、「**効能、効果又は性能を有すると認められる**」といえる。

臨床試験における自然科学的「効能、効果又は性能」評価



「効能、効果又は性能」に関する帰無仮説が棄却された場合、

=帰無仮説「効能も効果も性能もない」を、一定水準未満の危険率（例： $p < 0.05$ ）で棄却できる場合

➡ 「効能、効果又は性能があることが示唆 (suggest) される」と結論する。

【課題 1】

「推定される」や「認められる」の定義が、

実は薬機法の中には無い。

= 解釈が固定されていない

日本語では「示唆される」は「推定される」とほぼ同じ意味

規制上のリテラシー

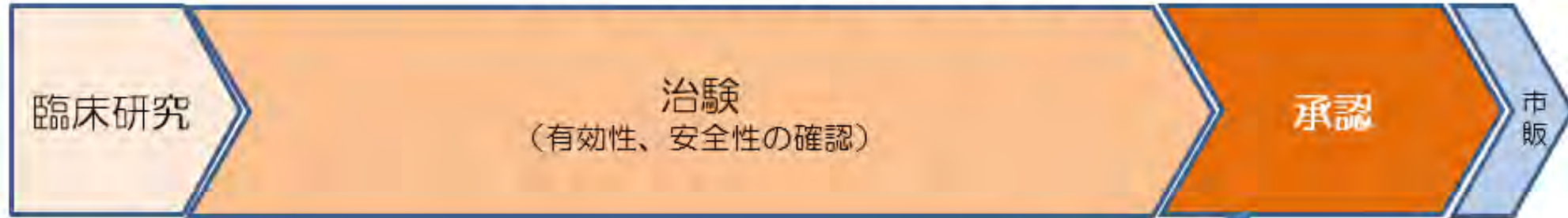
『「示唆 (suggest) される」ことが「確かめられた」』ということ「認められる」と定義すれば、

統計学的有意差が有ることを以て、「効能、効果又は性能を有すると認められる」といえる。

再生医療等製品の条件・期限付き承認制度

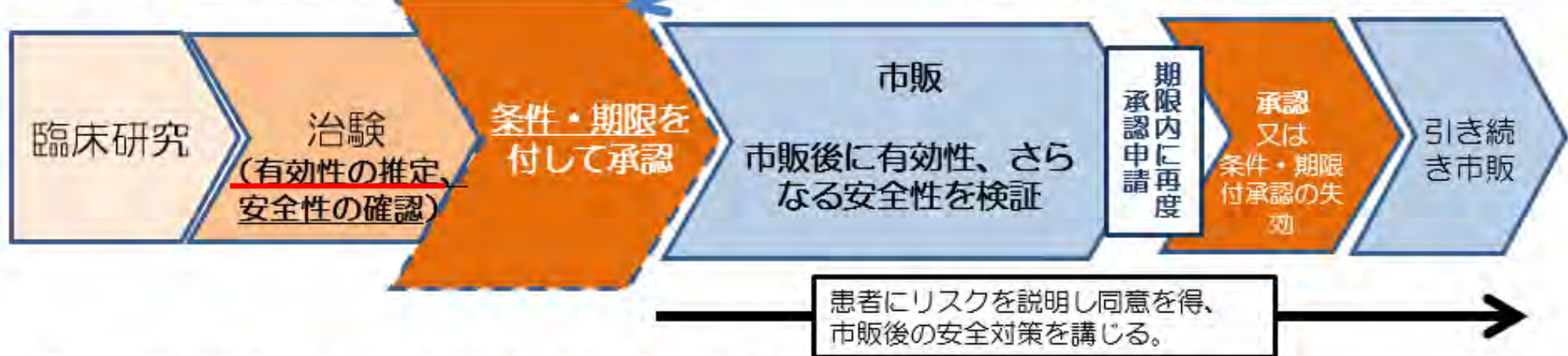
【従来の承認までの道筋】

＜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。

薬機法 「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

(条件及び期限付承認)

第二十三条の二十六 第二十三条の二十五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。

薬機法 「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

【課題2】

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められず、推定もされないとき』と

『申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないが、推定はされるとき』

の区別が不明確

- 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。

薬機法 「再生医療等製品の効能、効果又は性能」

再生医療等製品

境目が
不明確・わからない

効能、効果又は
性能を有すると
認められる
(でも自然科学的には、
あくまで推定)

効能、効果又は
性能を有すると
認められないが、
「推定」はされる
(規制上の意味で)

効能、効果又は
性能を有すると
認められず、
「推定」もされない

例: 統計学的有意差 ($p < 0.05$)

境目が不明確だと、完全否定の方がむしろ難しい



改めて
問う

薬機法「再生医療等製品の条件・期限付き承認」

公衆衛生の観点での最終目標は何か？

「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス」

厚労省医療機器審査管理課事務連絡（平成28年6月27日）

再生医療等製品には条件及び期限付承認制度があることから、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すベネフィットを定義した上で、

- 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、
- 製造販売後承認条件評価で得られる有効性及び安全性の検証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上市は、その後にはひかえている通常の承認審査、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という意味である。

したがって、条件及び期限付承認を経る臨床開発では、上市後の通常の承認審査に向けて、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方法について、実施可能性のある計画を製造販売承認申請前に検討しておくこと

が重要である。

公衆衛生の観点からすれば、最終目標は「本承認」である。

= 製造販売後調査が「白」「黒」つけられるデザインでなければ

条件・期限付き承認をしても意味がない。



ガイドライン案の方向性

再生医療等製品の条件及び期限付き承認と
その後の有効性評価計画策定に関するガイドライン案

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[抜粋] (内閣府, 令和3年5月28日)



「... 条件及び期限付き承認について、
承認の予見可能性が確保されることが期待されている。」

再生医療等製品の条件及び期限付き承認の製造販売後の評価方法に関する検討会 (厚労省医療機器審査管理課での意見交換、令和3年度)

▶メンバー

森尾友宏 (東京医科歯科大学)

森豊隆志 (東京大学)

小野寺雅史 (国立成育医療研究センター)

佐藤陽治 (国立医薬品食品衛生研究所)

鹿野真弓 (東京理科大学)

上村鋼平 (東京大学)

再生医療等製品の条件及び期限付き承認の製造販売後の評価方法に関する検討会 (厚労省医療機器審査管理課での意見交換、令和3年度)

➤ 目的

薬機法第23条の26 の趣旨を踏まえ、
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又は製造販売後臨床試験の
デザインの留意点・基本的な考え方を検討

再生医療等製品の条件及び期限付き承認の製造販売後の評価方法に関する検討会 (厚労省医療機器審査管理課での意見交換、令和3年度)

1. 条件及び期限付製造販売承認を得た4品目の再生医療等製品について、承認時点のエビデンスと製造販売後条件評価計画をレビュー
2. 条件及び期限付承認時点でのエビデンスレベルを踏まえた販売後使用成績調査又は製造販売後臨床試験の計画の留意点について議論
(例えば、評価項目が運動機能等、主観的な評価とならざるを得ない場合にどのような計画であれば、条件及び期限付承認後の本申請に向けた評価を製造販売後に適切に行うことが可能であるかなど)
3. 薬機法第二十三条の二十六の二「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」の再定義は目的としない

再生医療等製品の条件及び期限付き承認の製造販売後の評価方法に関する検討会
(厚労省医療機器審査管理課での意見交換、令和3年度)

• 製造販売後調査計画で妥当性を検討すべきポイント

1. 症例数
2. 評価実施施設数
3. 評価パラメーターの客観性
4. 症例の無作為化
5. 評価の盲検化
6. 対照群の設定と方向(前向き vs. 後向き)
7. 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性



7. 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性

- 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
- B) 製造販売後の**有効性の機序**と**有効性関連重要品質特性**の検証の体制
- C) 製造販売後の**安全性**の評価・検証の体制
- D) 製造販売後調査による**有効性エビデンス収集の実現可能性**



= 『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』というリスク に関する対策

➤ **メンバー(令和3年度の検討会と同じ)**

森尾友宏 (東京医科歯科大学)

森豊隆志 (東京大学)

小野寺雅史(国立成育医療研究センター)

佐藤陽治 (国立医薬品食品衛生研究所)

鹿野真弓 (東京理科大学)

上村鋼平 (東京大学)

『間葉系幹細胞加工製品の条件及び期限付製造販売承認後の有効性評価計画に関する評価指標』検討班(厚労省 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業、令和4年度)

- 現時点での開発動向から、日本ではヒト間葉系幹細胞／間葉系間質細胞(hMSC)を原料としたヒト細胞加工製品の製造販売承認申請が、近い将来に複数なされると期待されている。
- hMSC加工製品をモデルとして、製造販売承認審査において条件及び期限付き承認を考慮する際の、
 - ①製品開発における条件・期限付き承認の位置づけ
 - ②製品の特性とそれによる申請データの特徴
 - ③これらに基づいた視点から考えられる、条件及び期限付き承認後に有効性の科学的評価を行うために必要な製造販売後調査計画の留意点を議論

『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(案)』



▶ 目次

1. はじめに
2. 本文書の対象
3. 本文書の位置づけ
4. 用語の定義
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
6. 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

『再生医療推進法』(平成25年)



第2条の2

「**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。」

第11条

「**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。**」

⇒ヒトMSC加工製品の製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も、**ヒトMSC加工製品自体の「特性」と、ヒトMSC加工製品を用いた再生医療等の「特性」を踏まえる必要がある。**

『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(案)』



▶ 目次

1. はじめに
2. 本文書の対象
3. 本文書の位置づけ
4. 用語の定義
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
6. 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

『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(案)』

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

5.1 ヒトMSC加工製品の特性

5.1.1. ヒトMSCの不均質性

5.1.2. ヒトMSCの作用機序の多様性

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



5.2 ヒト細胞加工製品を用いた再生医療等の特性

5.2.1. 対象疾患の重篤性等

5.2.2. 実臨床の疾患の症状及び特性に基づく患者の選択基準の完成並びに実臨床に基づいた適切な使用法の完成の必要性

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項

『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(案)』

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

5.1 ヒトMSC

蓄積される臨床データに基づく:

5.1.1

5.1.1

5.1.1

5.2 ヒト細胞

5.2.1

5.2.2

に基づき適切な使用法の完成の必要性

①ヒトMSC加工製品の主成分となるヒト細胞集団の**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る**重要品質特性**の理解

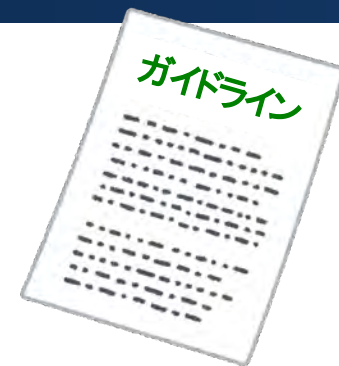
③原料細胞ドナーの差による最終製品の**品質のばらつき**に関する理解



・・・を推奨

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項

『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(案)』



▶ 目次

1. はじめに

2. 本

令和3年度の検討会

3. 本

「製造販売後調査計画で妥当性を検討すべきポイント」

4. 用

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

6. 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

『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(案)』

6. 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



- (1) 症例数
- (2) 評価実施施設数
- (3) 評価パラメーターの客観性
- (4) 症例の無作為化
- (5) 評価の盲検化
- (6) 対照群の設定と方向(前向き vs. 後向き)
- (7) 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性

『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(案)』

6. 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



(1) 症例数

(2) 評価実施施設数

(3) 評価

(4) 症例 有効性の推定に必要な**症例数**などについては、

(5) 評価 臨床試験デザインごとに具体例を示す補足文書

(6) 対応 (事務連絡)を厚労省が検討中

(7) 製造販売元後使用成績調査等の選択の要否は

再生医療等製品(細胞加工製品)の開発に関する規制上の課題



□従来の承認までの道筋



□再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度 (H26.11~)

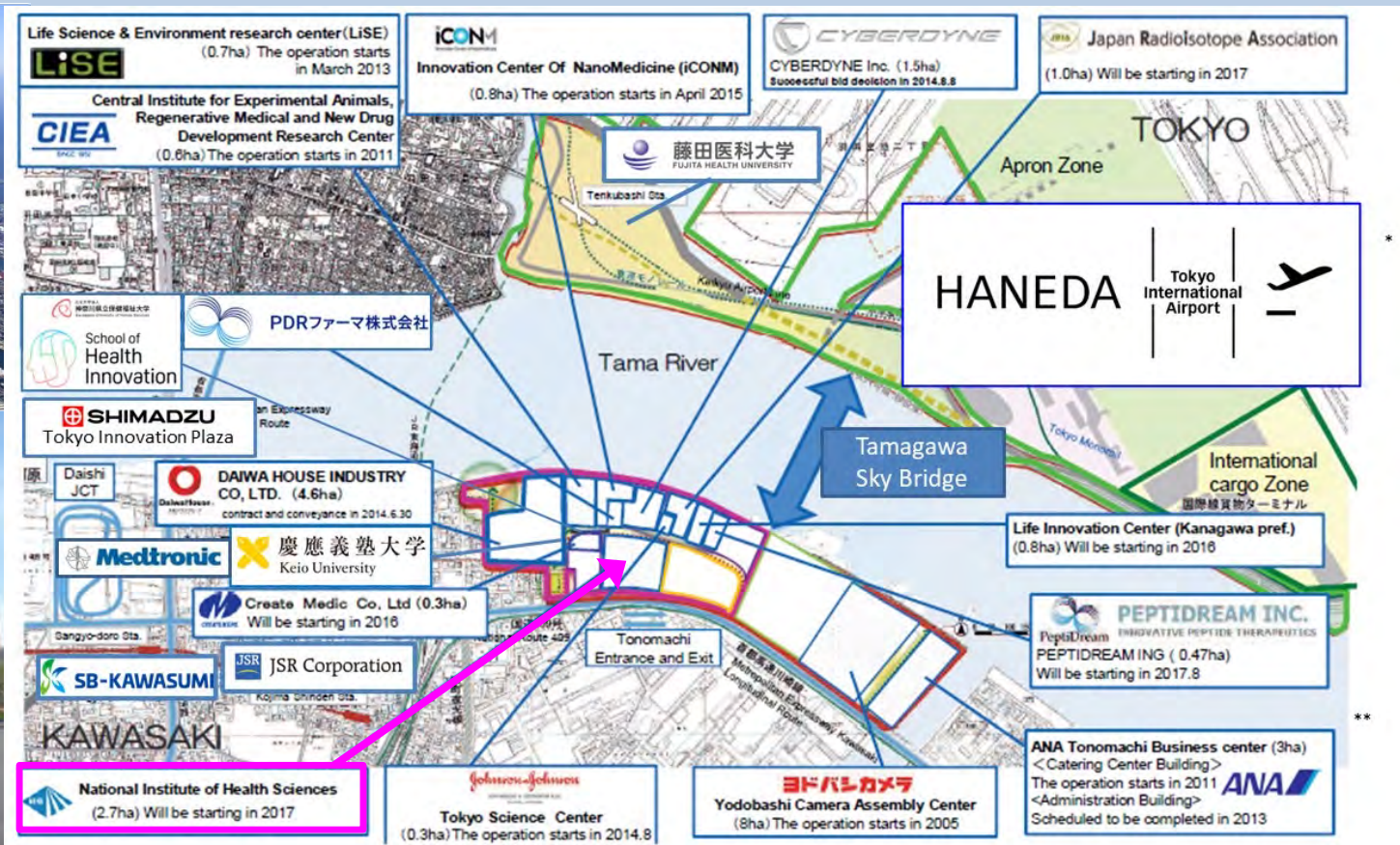


開発者は、自らの製造販売後調査計画が有効性の判定の見込めるものであることを合理的に説明できなければならない。そのためには、論点・留意点を記したガイドラインを規制側と共有することが有用。

厚労省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」で現在、MSC加工製品を例にガイドライン文書を準備中

Thank you for your attention!

Yoji SATO, Ph.D.
 Head, Division of Drugs
 National Institute of Health Sciences
 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki Ward, Kawasaki City 210-9501, Japan
 E-mail: yoji@nihs.go.jp



* <https://www.oag.com/hubs/air-canada-787.jpg>
 ** <http://www.city.kawasaki.jp/en/page/0000038680.html>