

医薬品等(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器)について、その製法・性状・品質・貯法等に関し、必要な基準を示したものとして策定されたものである。本基準は、医薬品などに使用されるヒトその他の生物(植物を除く)に由来する原料または材料(添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む)を対象とし、医薬品等の製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準(standard)を定め、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的としている。

3) 製造販売承認の要件としての基準

『薬事法』には同第42条に基づく基準(standard)の他に、医薬品等の製造販売承認の要件として、その製造販売業者が遵守しなければならない基準(good practice)がある。これらには、同法第14条第2項第4号に基づく『医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令』(GMP省令)、『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』(QMS省令)や、製造販売承認申請を行う際の申請資料作成のためのデータの信頼性基準である『医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令』、『医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令』(上記2省令を併せてGLP省令と呼ぶ)、『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』、『医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令』(上記2省令をあわせてGCP省令と呼ぶ)、さらにGCP省令を根拠にした『治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)』などがある。なかでも、再生医療等における細胞培養に関して重要なのは、医薬品等の製造・施設基準であるGMP/QMSおよび治験薬GMPである。

4) 細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方

『細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方』は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織を利用した製品の品質・安全性、ならびに細胞・組織の取扱いに関する科学的および倫理的妥当性を確保するこ

とを目的とし、製品の承認後のみならず、治験時においても適用される。この『基本的考え方』の中で、製品の安全性に関して最も強調されているのは、細菌・真菌・ウイルスなどの汚染の危険性への対策である。なお、我が国のGTP(good tissue practice)の根幹は、この『基本的考え方』と生物由来原料基準から形成されている。

5) ヒト(自己/同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針

『ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針』と『ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針』は、ヒト細胞・組織を加工した医薬品または医療機器について品質および安全性確保のための技術要件についてまとめたもので、製造販売承認申請時のみならず、治験開始の際に求められる資料についても記されている。ヒト(自己)由来製品とヒト(同種)由来製品との間の根本的な差異は、自己由来の細胞・組織を用いる場合には、その細胞・組織を介する感染症伝播のリスクおよび免疫学的な問題が理論上ないことである。しかし、自己由来であっても製造工程におけるクロスコンタミネーションの問題や、製造従事者・医療従事者などの安全上の問題は同種由来の場合と同様に存在する。また、培養工程においてウイルスが増殖するリスクを考慮することが必要な場合もある。さらに、自己由来の場合は個別製品の製造となるので、それらの品質のばらつきを最小限にとどめる工夫が必要な反面、製品レベルでの各種試験の実施に試験検体の量的制約がある。それらに留意した合理的な品質確保の方策(製造工程のより厳密な恒常性維持・管理など)を採用する必要がある。また、自己由来であっても、遺伝子改変細胞の場合には相応の留意が必要である。

6) ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する5指針

ヒト体性幹細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞等のヒト幹細胞を加工した製品のより早期の実用化の

ために、これらに特化した品質および安全性確保に関する留意事項について記した、ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保に関する5指針(自己体性幹細胞、同種体性幹細胞、自己iPS(様)細胞、同種iPS(様)細胞、ES細胞)が平成24年9月に発出された。

これらの指針の前書きには、治験開始における基本的な考え方として、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにしたうえで、製品に付随するリスクの「所在」と「その重み」だけではなく、「患者さんが新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」、すなわち、医療としてのリスクを勘案することとある。また、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示したうえで、治験に入るかどうかは患者の自己決定権に委ねるという視点を併せて評価することの重要性が示されている。iPS(様)細胞加工製品においては、原材料の細胞は特定の治療(目的に)に適う品質・有効性・安全性を有する最終製品を製造するのに適切な細胞であれば良く、三胚葉系への分化などは必須ではないことから、iPS細胞ではなくiPS(様)細胞と表記されている。言い換えると、製品製造における最も理想的な素材は、十分に解析され、安定で増殖性を有し、更新も安定供給も可能で、目的細胞に適切に分化できる細胞(セルバンク)や中間細胞株ということである。セルバンク樹立の目的は、最終製品の品質の安定性・継続性の確保にあり、これは他の生物製剤の製造にも共通する。さらに、iPS(様)細胞加工製品の安全性においては、最終製品における未分化細胞の存在による異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性などが重要な関心事であるが、混在の可能性を否定するか、目的細胞からの未分化細胞の除去/不活性化による混在の可能性を最小限にする努力が求められることが示されている。

7) 薬事法改正に伴う新しい基準・指針の策定作業

『医薬品医療機器等法』の中では、再生医療等製品が新たに独立したカテゴリーとなった。平成26年5月現在、厚生労働省では医薬食品局を中心に、同法律の施行に向けた基準等の策定が進んでいるところ

である。再生医療等製品の特徴として、最終製品に含まれる細胞が、複雑な構造およびダイナミックな特性を持ち、他の生物薬品において実施されるような高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去の過程を製造工程中に組み込むことが非常に困難、もしくは不可能であるということがある。つまり、再生医療等製品の品質・安全性確保の観点から最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にあたる原料・材料および原材料の選択と適格性評価、および製造工程における品質管理が非常に重要なポイントとなる。したがって、同法第42条に基づいた基準として、医薬品および医療機器を対象とした『生物由来原料基準』とは別に、再生医療等製品の原料・材料および原材料に関する基準、すなわち、『再生医療等製品原料基準』を策定する必要があると考えられる。また、再生医療等製品に特化した製造基準・施設基準、いわば『再生医療等製品GMP』をはじめ、再生医療等製品という新カテゴリー創出に伴う各基準・指針の見直し作業も急ピッチで進める必要がある。再生医療等製品の条件付承認制度に対応した有効性・安全性データの取得方法および評価方法に関する基準・指針も必要である。

筆者らは、厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の一環として、『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討ワーキンググループを組織し、再生医療等製品の製造の現実にそぐわない要件を整理し、現実的かつ合理的と考えられる方策で、最終製品のリスクを低減するための原料基準のあり方を提言している。興味のある方は同ワーキンググループの報告書¹⁾を参照していただきたい。

8) 『再生医療等提供基準』等の策定作業

医療としての再生医療等を規制する『再生医療等安全性確保法』にも従うべき基準についての記述がある。同法3条には、「厚生労働大臣は、厚生労働省令で、再生医療等の提供に関する基準(以下「再生医療等提供基準」という。)を定めなければならない。」とあり、第一種再生医療等、第二種再生医療等および第三種再生医療等のそれぞれにつき、次に掲

げる事項(第三種再生医療等にあつては、第一号に掲げる事項を除く。)について定めることとされている。

一	再生医療等を提供する病院(医療法(昭和三十二年法律第二百五号)第一条の五第一項に規定する病院をいう。以下同じ。)又は診療所(同条第二項に規定する診療所をいう。以下同じ。)が有すべき人員及び構造設備その他の施設に関する事項
二	再生医療等に用いる細胞の入手の方法並びに特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法に関する事項
三	前二号に掲げるもののほか、再生医療等技術の安全性の確保等に関する措置に関する事項
四	再生医療等に用いる細胞を提供する者及び再生医療等(研究として行われる場合その他の厚生労働省令で定める場合に係るものに限る。)を受ける者に対する健康被害の補償の方法に関する事項
五	その他再生医療等の提供に関し必要な事項

平成26年5月現在、厚生労働省では医政局を中心に、『再生医療等提供基準』の他、『構造設備基準』(第42条)、『管理者基準』(第43条)等の策定作業が進められている。なお、経済産業省も「グローバル認証基盤整備事業」の一環として「再生医療等基準検討委員会」を立ち上げ、細胞加工事業者および再生医療等に係る装置・機器等の製造事業者の事業環境の整備という観点から、培養加工施設や培養加工装置・機器の国際標準化・国際展開のあり方を検討し、その成果を『再生医療等提供基準』等の策定作業にインプットしている。

本稿の「はじめに」で、「既存の規制の枠組みに囚われすぎることが、こうした先端的・革新的技術の実用化を阻害しているのではないかという議論も存在する」と述べた。「規制緩和」という言葉は耳ざわりが良く、不合理な規制は先端的医薬品等の実用化を確かに阻害すると考えられる。ただし、全ての規制は開発の妨げとなるのかといえば、決してそうではない。再生医療等製品/特性細胞加工物のような先端的医薬品等の実用化における最大の課題は、他の医薬品等と同様にその「有効性」と「安全性」の確保であり、これらを確保するための「品質」、「規格設定」のあり方である。そこに規制(ルール)がなければ、何をどこまで示せば十分なのか、開発側にも、そして審査側にもわかるはずがない。「ルールなくして製品なし」である。では、「規制」は誰がつくるのか。実は、対象とする製品が先端的であればあるほど、「官」だけでは「規制」はつくれなくなる。先端的医薬品等は、開発側にとって先端的なだけでなく、審査側にとってはなおのこと先端的であり、未踏の領域だからである。したがって、先端的医薬品等を社会の中でいち早く実用化するためには、当該製品の有効性・安全性・品質に関する科学的な議論を、早い段階からオープンに開始して、社会的に合意可能な原則(プリンシプル)を構築し、この原則に沿い、かつ科学的に合理的な考え方(パラダイム)と規制

表2 再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)/特定細胞加工物の品質評価の上での留意点

1. 細胞の形質は置かれる(微小)環境に依存する
① 種特異性(ヒトの細胞の安全性を異種動物中(非臨床試験)で評価するのは難しい)
② 病態特異性(例: 正常環境 vs. 虚血環境)
2. 細胞は周囲の環境に対して作用する(薬理的・免疫学的・物理的作用等)
3. 培養により均一性が低下する可能性がある(例: 長期培養中)
4. 脱分化する可能性がある(例: 長期培養中)
5. 遊走する可能性がある(体内動態把握の問題)
6. 壊れやすい・寿命が有限である場合が多い(輸送・有効期間の問題)
7. 高度な精製、ウイルス不活化・除去が困難
8. 製品の多様性が高く、リスクの在り処と重みが様々

表3 再生医療等製品(特に細胞・組織加工製品)/特定細胞加工物の実用化に関するレギュラトリーサイエンス上の検討課題

1. ウイルス安全性(同種由来 vs. 自己由来)
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞基材以外のヒト又は動物起源由来製造関連物質の適格性
4. 細胞基材としてのセルバンクの樹立と管理のありかた
5. 最終製品の品質の再現性を達成するための包括的な製造戦略、製造工程評価
6. 最終製品を構成する細胞の有効成分としての特性解析
7. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定(最終製品の品質管理)
8. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザインと解釈
9. 造腫瘍性試験のデザインと解釈(特にES/iPS細胞由来製品)
10. 製法/セルバンクの変更による新旧製品の同等性の検証
11. 臨床試験のデザインと解釈
12. 有効性・安全性のフォローアップのあり方

(ルール)を定めることが最も重要かつ基本的な方策となる。これら一連の科学的議論は「レギュラトリーサイエンス」と呼ばれている。第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)の定義によれば、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」となっている。もっと平易な言葉を使うなら、「有効性と安全性を評価するための科学」ということになる。

再生医療等に用いられる再生医療等製品/特性細胞加工物がこれまでの医薬品等と大きく異なる点は、それ自体がダイナミックな生命現象を営む複雑な構造体であり、ヒトの体内で長期間生存して機能を発揮し続ける点である。これに関係した品質評価のうえでの留意点を表2にまとめた。さらに、表2の留意点に関連し、再生医療等製品/特性細胞加工物のリスク低減および実用化のうえで解決しなければならぬ主な科学的課題、すなわち、レギュラトリーサイエンスにおける主な検討事項を表3にまとめた。再生医療等製品/特性細胞加工物の早期実用化を達成するためには、これらの課題のそれぞれについて、開かれた議論により、社会的合意の得られる原則のもと、科学的合理性のある考え方と規制を整備していくことが必須であると考えられる。

7. おわりに

わが国における再生医療・細胞治療の開発は、従来の医薬品や医療機器とは異なり、大学等の研究機関の研究者の臨床研究により行われるケースが多い。臨床研究は、手続きや費用などの面で治験よりも実施が比較的容易であるものの、ICHガイドラインに沿った国内基準への準拠が義務づけられていない。このため、得られたデータを製品の薬事承認申請資料としてそのまま使用できない場合が多く、再生医療等の最終的な出口である保険診療には結びつかない。

一方、「医療」と「製品」の区別のない欧米では、「臨床研究」(医療・研究目的の臨床試験)と「治験」(商業目的の臨床試験)という区別はなく、すべての臨床試験は医薬品の国際ガイドラインに準じた各国の規制に従う必要がある。したがって、大学などにおける非商業的な臨床試験にも多くの資金・労力が必要となるものの、企業への技術移転が日本よりスムーズに進みやすい仕組みだといわれている。日本国内で行われる臨床研究の場合、ICHガイドラインに準拠していなければ、その成果をグローバルに普及させることは困難である。

わが国における「臨床研究」と「治験」の間の壁の問題解決の方法の1つとしては、日本の大学病院や研

究機関であっても、欧米のように最初から治験として開発するということが考えられる。我が国では10年ほど前まで、治験を企画・実施する主体は企業のみということになっていたが、平成14年7月公布の改正薬事法により、医師・歯科医師も自ら主体となって治験を企画・実施することが可能となった(医師主導治験)。このような医師主導治験の積極的な実施は、再生医療等の実用化においても効果的な方策になると考えられるが、現状では、まだ欧米のようにすべての臨床研究を医師主導治験に置換する環境には至っていない。

このような状況下で、再生医療等の臨床研究を保険診療へ効率的に結びつけていくためには、臨床研究におけるデータと製品の質を、重要なポイントだけでもできる限り治験グレードに揃えることが必要である。そのためには、臨床研究か治験かを問わず、すべての再生医療等製品/特定細胞加工物に最低限必要な共通の要件や基準・評価技術を定め、これに各製品の種類・特性、対象疾患、開発段階等に応じた上乘せ方策を適用するというアプローチが有効と考えられる。こうした最低限の要件などは「ミニマム・コンセンサス・パッケージ(MCP)」²⁾と呼ばれており、再生医療等においては「医療としての開発」から「製品としての開発」において、切れ目なく移行することを可能にするプラットホームとなる。再生医療等製品/特定細胞加工物のMCPについて、具体的な事項をすべての関係者が合意かつ共有し、開発早期段階から着実に進める体制を整備すること、また、状況に応じ柔軟に運用することが、再生医療等の真の実用化、すなわち、保険診療対象とするためのカギになると考えられる。

平成23年8月19日に政府閣議決定の『第4期科学技術基本計画』では、その3つの基本方針の1つ「ライフィノベーションの推進」の一環として、再生医療に関しては、iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞等の

体内および体外での細胞増殖・分化技術を開発するとともに、その標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進することが挙げられている。また、同基本計画では、「ライフィノベーション推進のためのシステム改革」の方策として、「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準の策定等につなげる」ことが挙げられている。また、平成25年6月閣議決定の『日本再興戦略』においても、「iPS細胞等の再生医療の研究と実用化推進のための研究を集中的かつ継続的に推進する」とある。さらに、平成26年5月に成立した『健康・医療戦略推進法』の第13条2には「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする」と明記され、レギュラトリーサイエンスの醸成に関して国が義務を負うことになった。こうした行政および立法の推進策のうえで、開発者をはじめとするすべてのステークホルダーの情熱により、レギュラトリーサイエンスの発展と、安全で有効な再生医療等の実用化が、近い将来に同時かつ相乗的に達成されることを期待している。

文献

- 1) 『再生医療等製品原料基準』のあり方に関する検討WG報告書 <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html> (平成26年5月25日アクセス)
- 2) 早川堯夫「ヒト幹細胞加工製品の品質及び安全性の確保について」厚生労働省 厚生科学審議会 科学技術部会 第18回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(平成24年5月9日) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000029kw0-att/2r9852000002a0tg.pdf> (平成26年5月25日アクセス)

再生医療・細胞治療の規制動向と レギュラトリーサイエンス

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部*

村岡ひとみ・佐藤陽治*

New Japanese regulatory framework and scientific hurdles for translation of regenerative/cellular therapies

In 2013, the Japanese Diet passed the Regenerative Medicine Promotion Act and the Act Regarding Ensuring Safety of Regenerative Medicine (the "Regenerative Medicine Safety Act"), as well as the revisions to the Pharmaceutical Affairs Act (new PAA). One of the aims of the new/revised Acts is to promote the development and translation of and access to regenerative/cellular therapies. In the new PAA, a cell-processed product for regenerative/cellular therapy is defined as a "regenerative medical product", a product distinct from pharmaceuticals and medical devices, allowing regenerative medical products to obtain a conditional and time-limited marketing authorization much earlier than that under the conventional system. The Regenerative Medicine Safety Act enables medical institutions/hospitals to outsource cell processing to companies. This minireview provides perspectives on the new regulatory framework and scientific hurdles for translation of regenerative/cellular therapies.

平成25年、わが国の再生医療・細胞治療の実用化を目的とした3つの重要な法律が成立した。これらの法律では、再生医療・細胞治療の臨床試験や関連する産業に対する規制について、新たな整備が行われている。特に重要な変更点としては、薬事法改正により「再生医療等製品」が「医薬品」や「医療機器」から独立した新しいカテゴリーとして分類され、一部の再生医療等製品については条件及び期限つき承認制度が導入されたことと、再生医療等安全性確保法により、医師が患者から採取した細胞を医療のために加工する作業を外部事業者に委託することが認められたことが挙げられる。本稿では、これらの新たな再生医療等に関する規制について概説するとともに、再生医療の早期実用化に必要なレギュラトリーサイエンス上の課題について解説する。

*Hitomi Muraoka, Yoji Sato**

Keywords: Regenerative Medicine, Cellular Therapy, Regulation, Regulatory Science, Safety

はじめに

近年のヒト胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)などの多能性幹細胞の登場により、これらを利用して失われた組織の再生を目指す再生医療や、従来有効な治療法がなかった重篤な疾病やQOLが顕著に低下する疾病などの治療を目的とした細胞治療が現実のものになると期待されている。また、体細胞や体性幹細胞を利用した再生医療や細胞治療の開発も国内外で活発に行われており、すで

に実用化段階にあるものも存在する。これら再生医療・細胞治療(再生医療等)は、将来の日本を支える成長産業としても期待を集めている。しかし、再生医療等という先端的・革新的な技術を、これまでの医療や医薬品・医療機器の規制の枠組みの中で実用化することは容易ではない。逆に、既存の規制の枠組みに囚われすぎることが、こうした先端的・革新的技術の実用化を阻害しているのではないかという議論も存在する。そのため、専門家によって規制改革の検討が続けられ、新たな枠組みが平成25年に法律として定められた。本稿では、これらの新たな再生医療等の規制について概説するとともに、再生

* Division of Cellular and Gene Therapy Products,
National Institute of Health Sciences

医療等の実用化における科学的課題について、レギュラトリーサイエンスの点から解説する。

1. 2つの開発トラック

わが国において、ヒトまたは動物の細胞に培養その他の加工を施したものをを用いた再生医療等を実用化するためには、「製品としての開発トラック」と「医療としての開発トラック」との2つの道筋がある。

ヒトまたは動物の細胞に培養その他の加工を施し、再生医療等に用いられることを目的とした製品（再生医療等製品）を開発するトラックでは、『薬事法』の規制を受け、薬事法に基づき、治験を行ったうえで品質、有効性及び安全性を示し、厚生労働省の製造販売承認を受けなければならない。

一方、医師・歯科医師が自らの患者に「医療」を施すことを目的に、ヒトまたは動物の細胞に医師・歯科医師が自ら加工を施し、これを患者に投与することは、これまで『医師法』『医療法』などの医事関連法規や『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』などの行政指針に従い、「臨床研究」および、その結果を踏まえた「先進医療」（保険診療との併用が認められる保険外診療）あるいは「保険外診療」として行われてきた。

「製品としての開発トラック」では、薬事法に記載され、かつ医薬品国際ガイドライン（ICHガイドライン）に沿った国内基準（例えば Good Laboratory Practice (GLP)、Good Manufacturing Practice (GMP)/Quality Management System (QMS)、Good Clinical Practice (GCP) など）に従う必要があるが、「医療としての開発トラック」にはその必要がない。すなわち、「製品としての開発トラック」は「医療としての開発トラック」と比べ、費用も時間も余計にかかる。ただし、「医療」としての「臨床研究」は研究費が尽きれば実施不可能になるという点で持続可能な医療ではないことが問題である。「先進医療」では実施可能な医療機関が限定されると同時に、製品の品質にばらつきが生じる恐れがあり、また、「保険外診療」は開発に多くの投資を要する新規製品を用いるために高額となりやすく、いずれの場合も多くの国民が享受できない恐れがある。したがって、

国民が広く享受できるようにするためには、治験を通じて薬事法上の承認を得て、保険診療として実施されることが好ましい。

2. 3つの再生医療等関連法

平成25年、わが国では再生医療等に関する規制を大きく変化させる3つの法律、すなわち『再生医療を国民が迅速かつ安全に受け入れ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』（通称『再生医療推進法』）、『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』（通称『再生医療等安全性確保法』または『再生医療新法』）、および『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』（通称『医薬品医療機器等法』）が成立した。平成25年5月に成立した『再生医療推進法』は、再生医療の実用化に向けて、研究開発や普及を促進する際の国の責務を明記した議員立法である。平成25年11月に成立した『医薬品医療機器等法』は、『薬事法』を改正するとともに法律名を変更したものである。同法では、再生医療等製品（遺伝子治療用製品を含む）は、医薬品からも医療機器からも独立した第3のカテゴリーとして分類される。再生医療等製品のうち、申請に係る再生医療等製品が均一でない場合、治験により効能、効果または性能を有すると推定され、安全性の確認が行われたものは、条件及び期限付製造販売承認を得ることができるようになるなど、特別な規制が適用される。また、『医薬品医療機器等法』と同時に成立した『再生医療等安全性確保法』は、「医療としての再生医療等」を規制するものである。同法により、医師・歯科医師は細胞の加工を外部の「特定細胞加工物製造業者」に委託することが可能となる一方、そのリスク区分に応じて、再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出しなければならないようになった。

3. 『薬事法』から『医薬品医療機器等法』へ

今般の『薬事法』の『医薬品医療機器等法』への改正における主な変更点には、①医薬品、医療機器等に係わる安全対策の強化、②医療機器の特性を踏まえ

た規制の構築、③再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築、がある。以下、再生医療等製品に係わる項目に限定して解説する。

『医薬品医療機器等法』では、「再生医療等製品」が以下のように新たに定義づけられている：

- | | |
|---|---|
| 一 | 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの |
| イ | 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成 |
| ロ | 人又は動物の疾病の治療又は予防 |
| 二 | 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの |

上記一および二は、それぞれ従来のいわゆる再生医療製品(細胞・組織加工製品)と遺伝子治療薬を指す。つまり、これらを併せた製品群が「再生医療等製品」ということになる。一のイとロはそれぞれ組織工学製品と細胞治療薬を指す。なお、内因性幹細胞を活性化・分化させ組織再生を行う細胞増殖分化因子やスキャホールドのような、ヒトまたは動物由来の細胞の投与を伴わない広義の再生医療を目的として使用される製品は、「再生医療等製品」の定義には含まれていない。特筆すべき点は、本法律第23条の26にある。本項によれば、①再生医療等製品が均質でないこと、②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、③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の使用価値がないと推定されるものでないこと、のいずれにも該当する再生医療等製品である場合は、厚生労働大臣は薬事・食品衛生審議会の意見を聴き、その適正な使用の確保のために必要な条件および7年を超えない範囲内の期限を付して製造販売承認を与えることが可能となる。これは再生医療等製品の条件及び期限付承認制度であり、人における製品の安全性が治験により確認され、その有効性の推定ができれば、早期に暫定的な製造販売承認が与えられることを意味している。通常の製造販売承認を得るには、市販後に有効性とさらなる安全性を検証し、期限内に再度承認申請を行う必要がある。

4. 「医療行為としての再生医療等」に関する規制

『再生医療等安全性確保法』の主な内容としては、①再生医療等の分類、②再生医療等の提供に係わる手続き、③適正な提供のための措置等、④特定細胞加工物の製造の許可等が挙げられる。「再生医療等」は、「再生医療等技術を用いて行われる医療」と定義づけられている。なお、本法律では、「細胞加工物」を、人または動物の細胞に培養その他の加工を施したものを指し、「特定細胞加工物」を、「再生医療等に用いられる細胞加工物のうち再生医療等製品であるもの以外のもの」と定義し、『医薬品医療機器等法』との棲み分けをしている。

上記①「再生医療等の分類」に関しては、人の生命および健康に与える影響の程度に応じ、人に未実施等の高リスクな医療等は「第1種再生医療等」、現在実施中等の中リスクな医療等は「第2種再生医療等」、第1種と第2種以外のリスクの低い医療等は「第3種再生医療等」に分類するというものである。具体的には以下の通り：

- | |
|---|
| 第1種：人に未実施などの高リスクな医療等 |
| 医療機関から申請された提供計画は、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で厚生労働大臣に提出して実施することになるが、一定の提供制限期間を設け、その期間内に厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認する。提供計画が安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更が厚生労働大臣によって命令される。 |
| 第2種：現在実施中などの中リスクな医療等 |
| 提供計画について特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。 |
| 第3種：第1種と第2種以外のリスクの低い医療等 |
| 提供計画について認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施する。 |

第1種は、例えば、iPS細胞／ES細胞に由来するものや人為的に導入された外来遺伝子が含まれているものなど、第2種は、例えば、体性幹細胞に由来するものなど、第3種は、例えば、体細胞に由来するものなどが想定されているが、実際の分類にはさまざまなリスク要因を考慮した総合的な判断が必要

になる。また、上記③「適正な提供のための措置等」としては、再生医療等の安全性確保のために必要なときは、厚生労働大臣による改善命令が実施でき、改善命令違反の場合は再生医療等の提供が制限されるなどがある。

上記④「特定細胞加工物の製造の許可等」に関しては、『再生医療等安全性確保法』では、特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届け出をした者に委託しなければならないこととする旨が記載されている。すなわち、医療機関で採取された細胞・組織の細胞培養加工施設への外部委託が可能となり、許可を受けた施設ならば再生医療等に使用する細胞の加工培養を行うことができるようになる。なお、この法律に基づき、医師の責任のもとで実施される細胞の培養・加工の委託については『医薬品医療機器等法』の適用外になる。上記②「再生医療等の提供に係わる手続き」については次項で詳述する。

5. 再生医療等に関する基準・指針など

再生医療等を実用化するためには、これまでに説明した法律のみならず、いくつかの関連した基準や指針に従う必要がある。例えば、再生医療等製品には主にヒトの血液や組織に由来する原料または材料を用いた製品が含まれ、『医薬品医療機器等法』(薬事法)上の「特定生物由来製品」に相当する場合も想定される。その場合、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずる必要がある。再生医療等製品は、先端的製品であるために臨床使用経験や情報の蓄積が乏しく、製品の態様も多種多様であることからリスクの特定自体が難しく、有用と期待される医療技術であると同時に、リスクを抱えていることを認識する必要がある。したがって、医療行為あるいは製品開発に関わらず、規制当局が作成した評価基準を十分に理解しつつ、研究開発を実施する企業や医師・研究者、審査官が、再生医療等におけるリスクをどのようにマネジメントすべきかについて、課題を共有し、議論を深め、迅速に対応するなどの取り組みを継続していくことが大変重

要である。

再生医療等に関する現在の主な基準・指針等を表1に示した。

1) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』は、「医療としての開発トラック」において、ヒト幹細胞を用いる臨床研究が社会の理解を得て適正に実施・推進されるよう、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および安全性を確保するために遵守すべき事項を定めたものである。本指針は平成25年10月に改正され、ヒト胚性幹(ES)細胞を含むヒト幹細胞の樹立と分配に関し、疾病の治療を目的として人の体内にヒト幹細胞などを移植または投与する臨床研究のみならず、臨床研究における使用を目的としてヒト幹細胞等を調整または保管する研究にもその適用範囲が広がられた。

また、これまでヒト ES細胞を用いる臨床研究は実施しないこととされていたが、一部のヒト ES細胞を用いた臨床研究が可能となった。一部の ES細胞には、①外国で樹立されたヒト ES細胞で文部科学省の『ヒト ES細胞の樹立及び分配に関する指針』と同等の基準に基づき樹立されたものと認められるものと、②文部科学省の関連指針におけるヒト ES細胞の臨床研究利用に関する考え方が示された後に新規に樹立するヒト ES細胞が該当する。現時点においては、文部科学省の『ヒト ES細胞の樹立及び分配に関する指針』に基づき、国内ですでに樹立されたヒト ES細胞は、樹立・使用が基礎研究に限定されており、臨床利用におけるインフォームド・コンセントが不明確である理由から、品質および安全性が確保されている場合であってもそのまま臨床研究に用いることができないとされている。なお、『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』は、『再生医療等安全性確保法』と内容が重複するため、平成26年秋に予定されている同法の施行とともに廃止される予定である。

2) 生物由来原料基準

『生物由来原料基準』は、『薬事法』第42条に基づき、厚生労働大臣が保健衛生上特別の注意を要する

表1 再生医療等の開発に係わる主な基準・指針等

文書名	初版/最新版 (平成26年5月現在)	概略
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針	平成18年7月3日厚生労働省告示第425号/平成25年10月1日厚生労働省告示第317号	ヒト幹細胞臨床研究が社会の理解を得て、適正に実施・推進されるよう、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ための指針。
生物由来原料基準	平成15年5月20日厚生労働省告示第210号/平成17年3月31日厚生労働省告示第177号	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器に使用されるヒトや動物に由来する原料又は材料について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とする。
細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方	平成12年12月26日医薬発第1314号別添1	「生物由来原料基準」と併せてGTPの根幹を形成する。細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織を利用した製品の品質・安全性、並びに細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保することを目的とする。
ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について	平成24年9月7日薬食発第0907第2, 3, 4, 5, 6号	ヒト幹細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件を定めたもの。自己体性幹細胞、同種体性幹細胞、自己iPS(様)細胞、同種iPS(様)細胞およびES細胞加工医薬品等に特化した留意事項を示した。
ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について		
ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について		
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について		
ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性確保について		
ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針	平成20年2月8日薬食発第0208003号	ヒト細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器について品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めたもの。細胞提供者が自己(患者本人)の場合と同種(他人)の場合を区別して整理し、それぞれの注意事項をまとめている。
ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保に関する指針	平成20年9月12日薬食発第0912006号	
医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令	平成9年3月26日厚生省令第21号/平成20年厚生労働省令第114号	GLP省令。非臨床試験施設の構造設備、標準操作手順書の作成、動物の管理、プロトコールや最終報告書の作成などを規定。承認申請時に提出する非臨床安全性試験の結果はGLPに従っていることが原則。
医療機器の安全性に関する非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37号/平成20年厚生労働省令第115号	
医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令	平成16年12月24日厚生労働省令第179号	GMP省令。医薬品及び医薬部外品の製造販売承認の要件として、医薬品および医薬部外品の製造所における製造管理・品質管理の基準を定めたもの。
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	平成16年12月17日厚生労働省令第169号	QMS省令(医薬品のGMP省令に相当)。医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認の要件として、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理・品質管理の基準を定めたもの。
治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)	平成20年7月9日薬食発第0709002号別添	治験薬GMP。企業から提供を受けた医薬品を治験薬として取り扱う際の製造管理・品質管理等の基準。
ヒト(自己)細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について	平成20年3月27日薬食監麻発0327025号	ヒト自己由来細胞・組織加工製品のGMP。患者本人から直接細胞・組織を採取するという特殊性等を踏まえた製造管理・品質管理の考え方。
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	平成9年3月27日厚生省令第28号/平成24年12月28日厚生労働省令第161号	GCP省令。治験を依頼する者、治験を自ら(医師主導治験)実施しようとする者に係る「治験の準備に関する基準」及び「治験の管理に関する基準」、治験を実施する医療機関が行うべき「治験を行う基準」などを定めたもの。
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/平成25年2月8日厚生労働省令第11号	