

第2章 再生医療に係る規制の現状

日本で再生医療に使用される技術は、規制を受ける法規の観点から、昨年までは以下の2類別が存在してきた。薬事法及び関連規制の下で承認を受けて製造販売される医療機器、及び医療法下で医師の指示のもとに医療機関内で作製される再生医療製品である。

2013年11月27日に公布された「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」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」によって再生医療技術利用に向けた法整備が行われた。本章では2013年に始まった日本国内の制度改正の経緯を中心に再生医療の規制動向についてまとめた。

2-1 再生医療関連三法

再生医療に対する規制としては、2006年7月に策定された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」をはじめとする法的拘束力をもたない指針が存在し、この指針が関係者の努力により自発的に運用されてきた。一方、再生医療は手術・投薬などの従来の手法では治療困難とされる疾患の根本治療に路を開き、又、拡大の一途をたどる社会保障費の抑制に貢献する可能性がある分野として期待されてきた。さらに、我が国の高度な医療技術及び理工学技術の強みが発揮できる分野であることから、欧米等各国に遅れることなく再生医療分野の実用化促進が国家戦略と位置づけられた。そして、再生医療分野の実用化促進に向けた新たな制度的枠組みの整備が検討された。

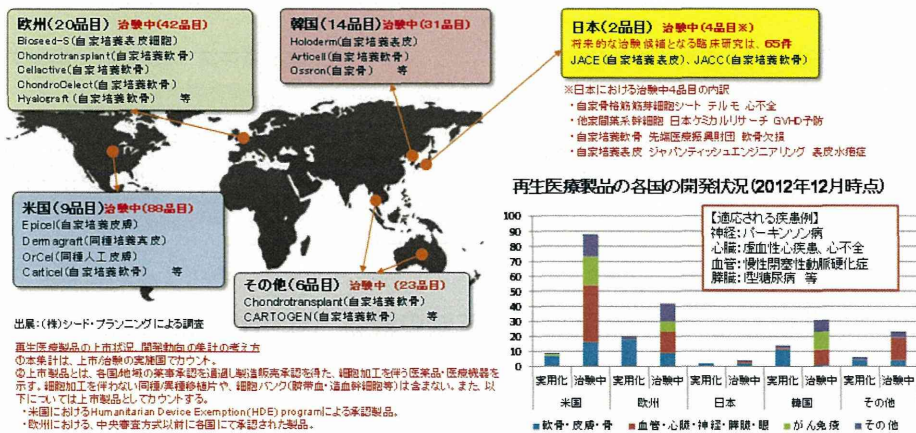
しかし、将来治療対象となる患者数が多いと見込まれる神経や心臓疾患等についての再生医療製品の開発において、諸外国に比べ大きく後れをとってきた(図表2-1-1)。2012年に山中教授がノーベル賞を受賞したことを契機に、iPS研究も含めこれまでの幹細胞研究の成果を臨床応用することを促進するための制度的枠組みの検討がさらに進んだ。

2. 再生医療製品の国内外における実用化の動向



- 我が国の再生医療は、**ips細胞等の研究レベルでは世界のトップレベルにあるものの、再生医療製品の实用化件数が欧米や韓国と比べ著しく少ない。**
- 将来治療対象となる患者数が多いと見込まれる**神経や心臓疾患等**についての再生医療製品の開発においても大きく後れをとっている。

【各国における再生医療製品の上市製品数及び治療中の製品数(2012年12月時点)】



図表2-1-1 再生医療製品の国内外における実用化の動向 (江崎禎英氏提供)

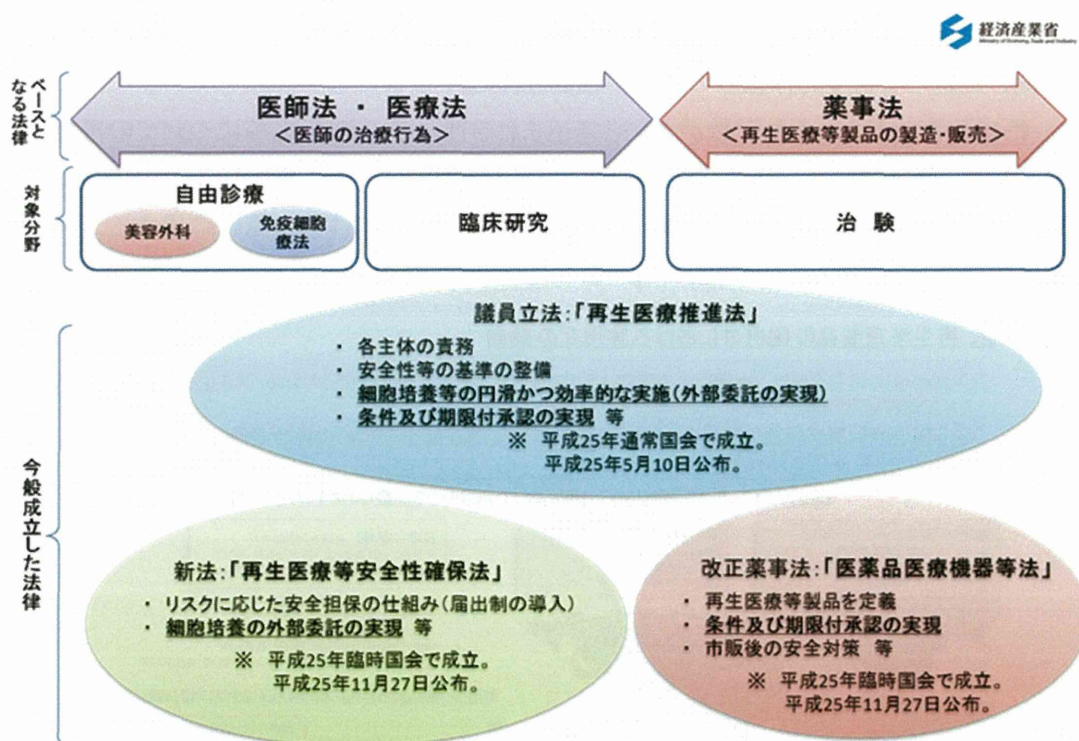
その結果、2013年に再生医療の特性を踏まえ迅速に実用化をすすめるとともに安全面も考慮したルール策定のため、再生医療に関わる新たな法令の整備が行われた。

最初に2013年5月に再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図ることを目的とした議員立法である「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)(以下、「再生医療推進法」という)が成立した。

議員立法を受け、「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)及び「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号)の二つの法律が成立し、2013年11月27日に公布された(図表2-1-2)。

「薬事法等の一部を改正する法律」は、医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るための所要の措置を講ずるための法律である。本法律において、「再生医療等製品」が新たに定義されるとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制が設けられた。また、均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められた場合は、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることが可能となった。なお、本法律により、薬事法の題名が「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」(以下、「医薬品医療機器法」という)に改められた。

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(以下、「再生医療安全性確保法」という)では、再生医療等の迅速かつ安全な提供を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度が定められた。



図表2-1-2 再生医療関連三法の関係 (江崎禎英氏提供)

2-1-1 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(再生医療推進法)

議員立法である再生医療推進法は、2013年4月26日に参議院で可決成立し、全14条からなる法律として2013年5月10日に公布された。

再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図り、もって国民が受ける医療の質及び保健衛生の向上に寄与することを目的としている。

国民が迅速に再生医療を受けられるようにするため、臨床研究の円滑化に必要な施策に関する基本事項を定め、国が生命倫理に配慮しつつ、安全な研究開発や普及に向けて総合的に取り組むことが基本理念として盛り込まれた。また、普及を促進する施策を策定・実施する責務が国にあると明記された。医師及び研究者、再生医療に使う細胞の培養などを手掛ける事業者については国の施策への協力を求め、国は基本方針を定め、少なくとも3年ごとに見直すよう定めた(図表2-1-3)。

**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)(概要)**

※議員立法 平成25年5月10日 公布

1. 基本理念(第2条)
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に、その研究開発及び提供並びに普及の促進に関する施策に関する基本事項を定める。
2. 国等の責務(第3条～第5条)
【国】施策の総合的な策定・実施、国民に対する啓発、関係省庁の協力体制の確立
【医師等及び研究者】国が実施する施策への協力
【事業者】国が実施する施策への協力
3. 基本方針(第6条)
国は、再生医療の迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進に関する基本方針を定め、公表し、少なくとも3年ごとに検討する。
4. 基本的施策(第7条～第13条)
① 法制上の措置等 ② 先進的な再生医療の研究開発の促進 ③ 再生医療を行う環境の整備
④ 臨床研究環境の整備等 ⑤ 再生医療製品の審査に関する体制の整備等
⑥ 再生医療に関する事業の促進 ⑦ 人材の確保等
5. 安全面及び倫理面の配慮等(第14条)
国は、再生医療の施策の策定及び実施に当たっては、安全性を確保し、生命倫理に対する配慮を行う。あわせて、収集した情報を用いて適切な対応を図る。

図表 2-1-3 再生医療推進法概要(佐藤大作氏提供)

2-1-2 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(医薬品医療機器法)

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、安全面などの課題となっていた。このため、安全性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう「医薬品医療機器法」において、再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築がされた。

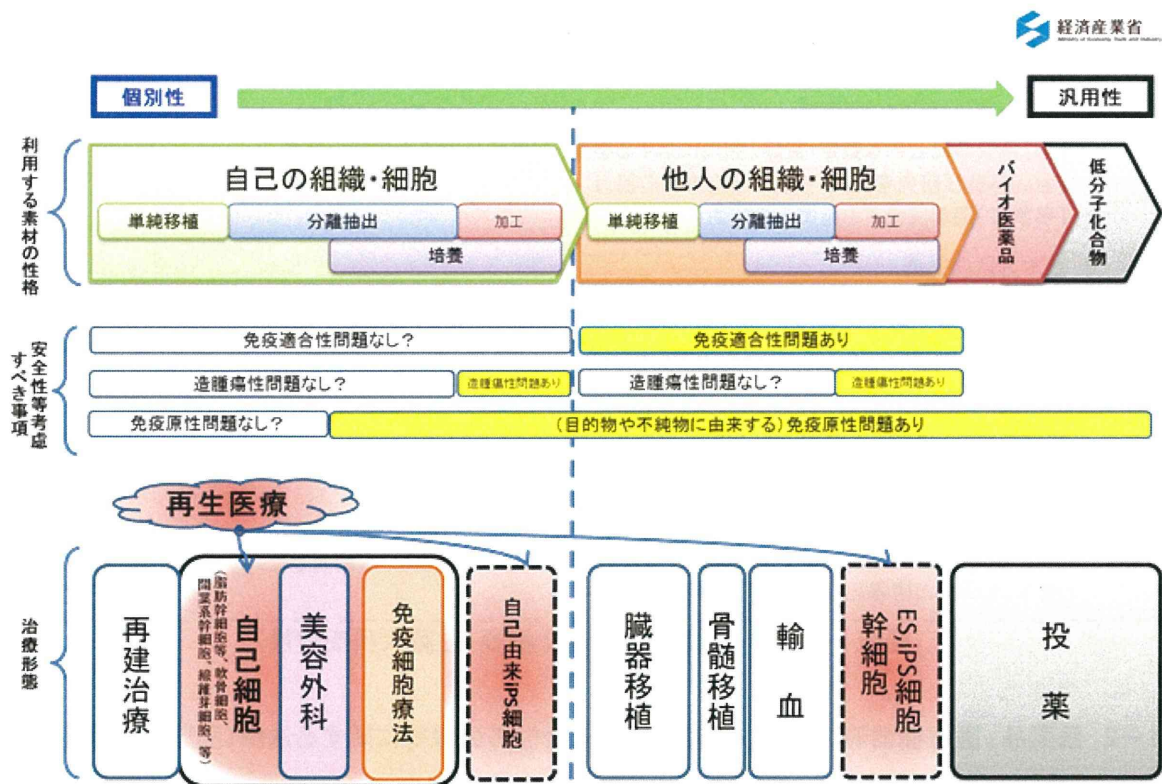
1) 医薬品・医療機器と別個の定義付け

主に自家細胞を用いて行われている治療行為としての再生医療と他家細胞を用いて開発される再生医療用細胞医薬品が既存の治療行為や医薬品の規制の枠組みの中にどのように位置づけられるのか整理する中で(図表2-1-4~6)、医薬品、医療機器等とは別に「再生医療等製品」が新たに定義され、再生医療等製品の「章」が設けられた。医薬品医療機器法における再生医療等製品の定義は第二条九項に以下のように記載されている。

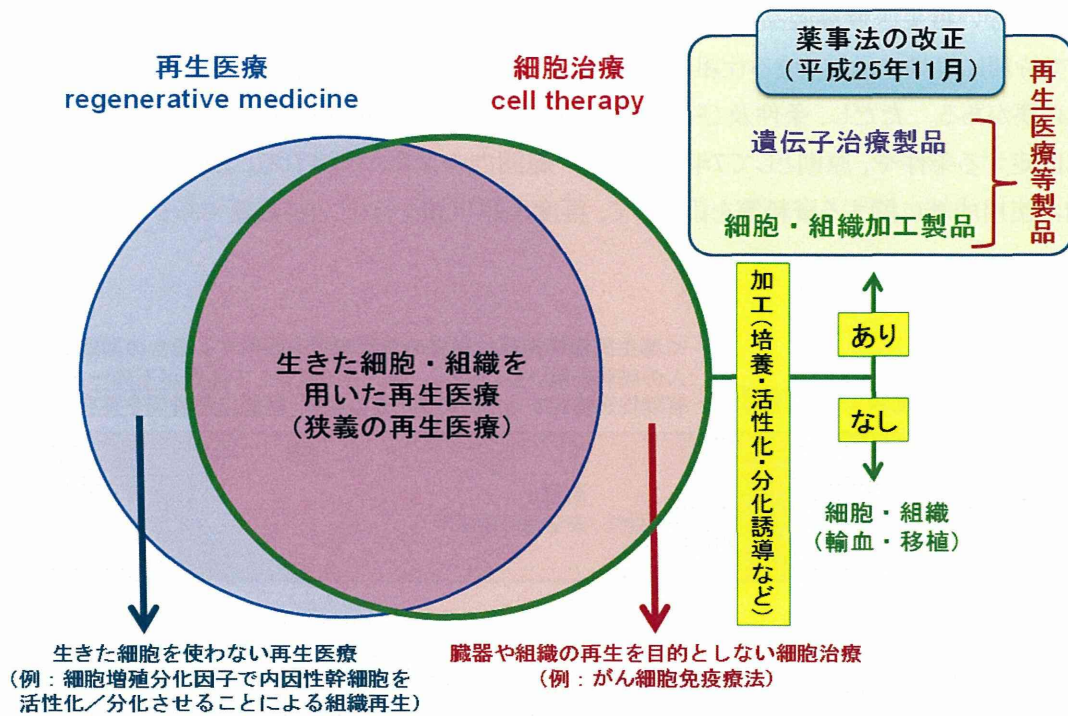
第二条九項

この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げる物(医薬部外品及び化粧品を除く。)であつて、政令で定めるものをいう。

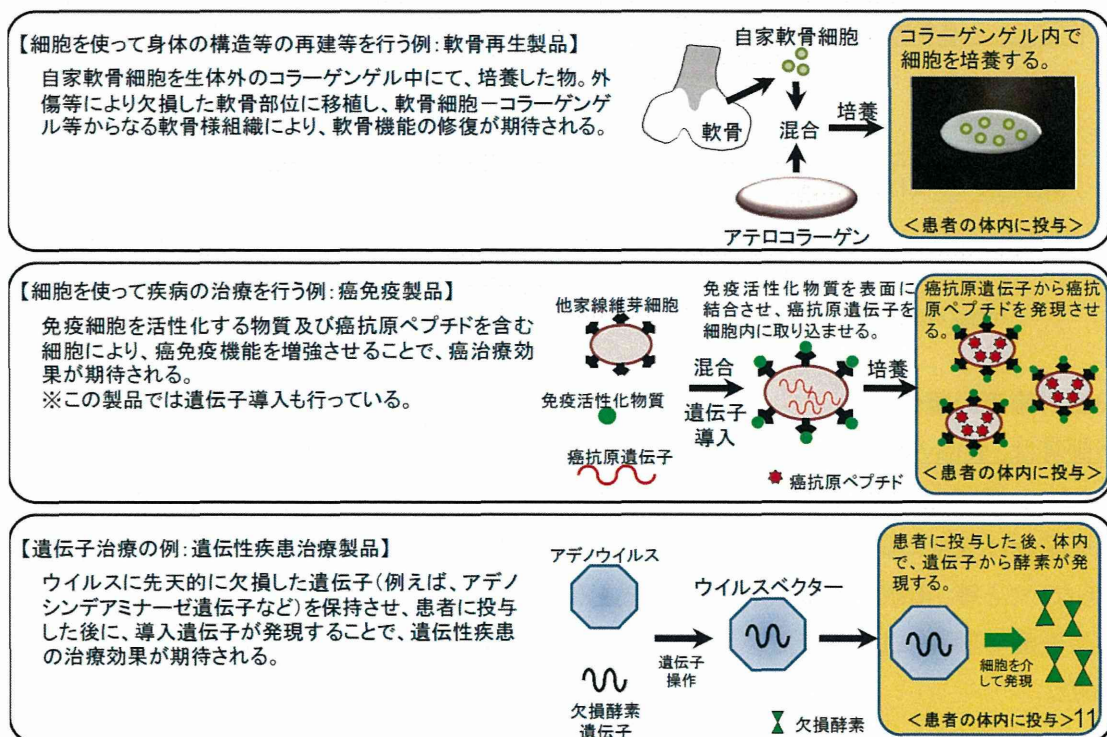
- 一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
 - イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの



図表2-1-4 再生医療の位置づけ (江崎禎英氏提供)



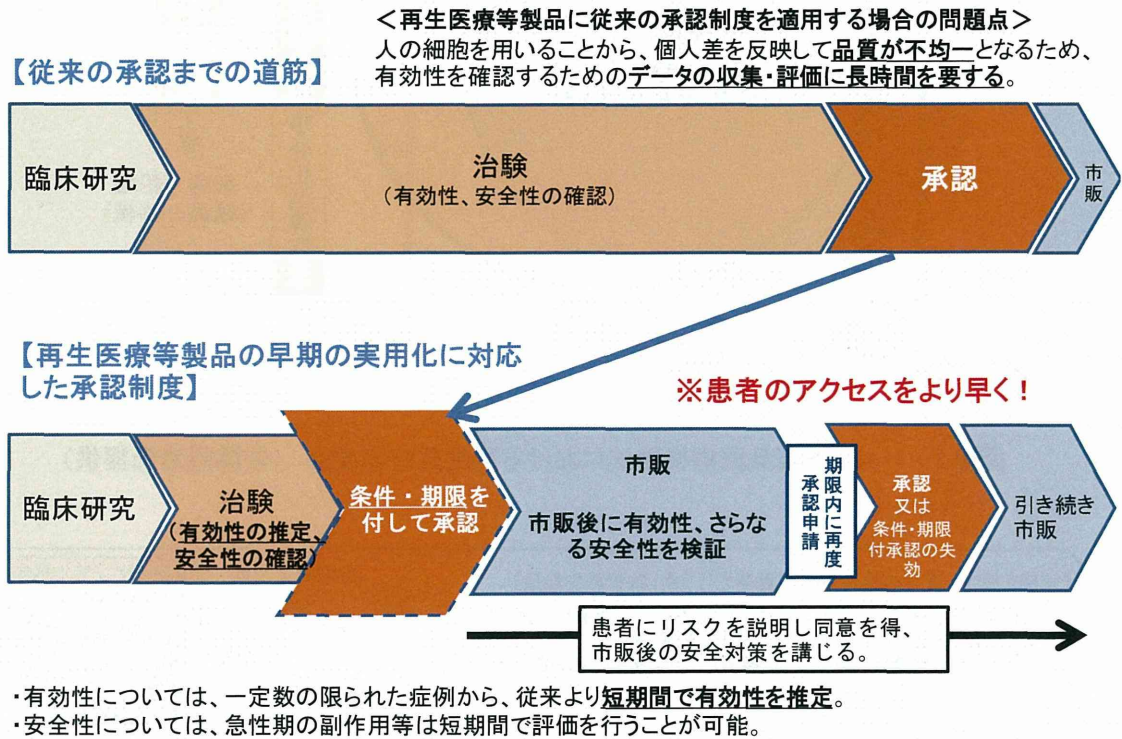
図表2-1-5 医薬品医療機器法における再生医療等製品 (佐藤陽治氏提供)



図表2-1-6 医薬品医療機器法における再生医療等製品の例
(出典: 厚生労働省資料 www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou.../0000066816.pdf)

2) 条件及び期限付き承認制度の導入

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が導入された。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する必要がある。ただし、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が付される。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である(図表2-1-7)。



図表2-1-7 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付き承認)
(出典:厚生労働省資料
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000045732.pdf>)

3) 安全対策等の整備

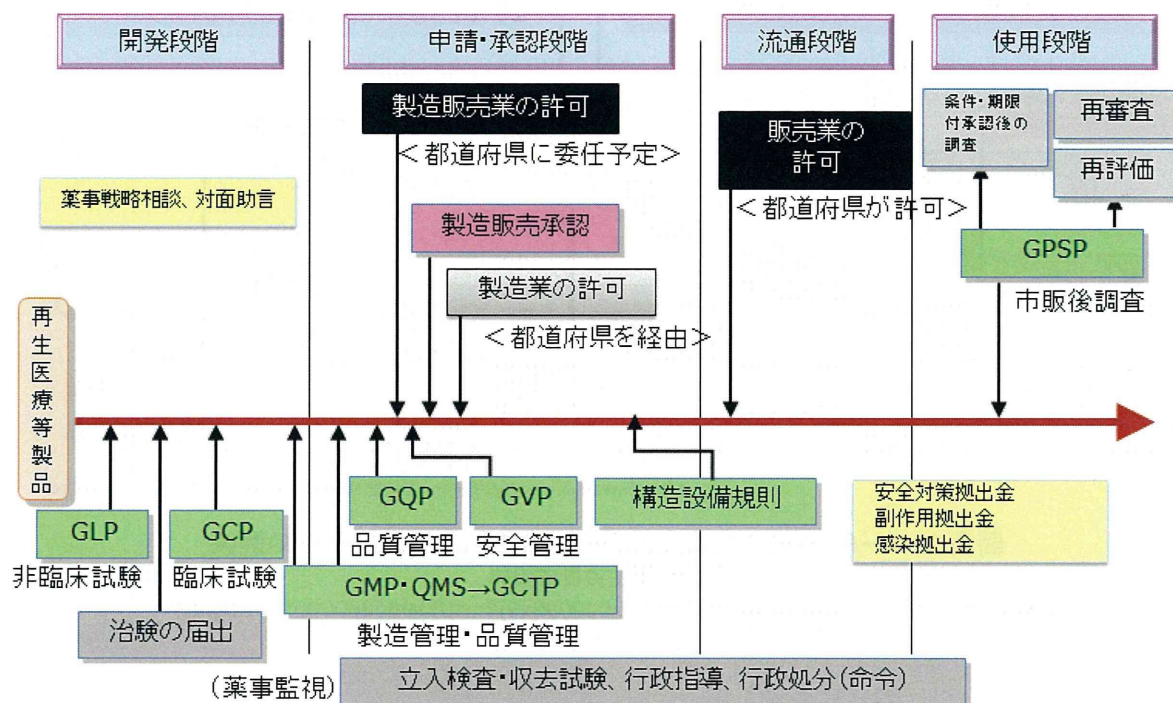
医師等は、製品の使用に当たって患者に対して適切な説明を行い、使用の同意を得るよう努めなければならない。製造販売業者に対しては、使用成績に関する調査、感染症定期報告が課せられ、また、製造販売業者は長期に記録を保存するとともに、医療機関は使用の対象者等について記録・保存しなければならないこと等、市販後の安全対策を講じる必要がある。

再生医療等製品による健康被害については、副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象となった。

4) その他の改正事項

製造所における製造管理または品質管理の基準を作成し、品質・安全性等を確保しなければならない(図表2-1-8)。

また、業として人体から採血することは原則禁止されているが、再生医療等製品について、その製造業者や医療機関が人体から採取した血液を原料として、製品を製造することが可能となった(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の改正)。



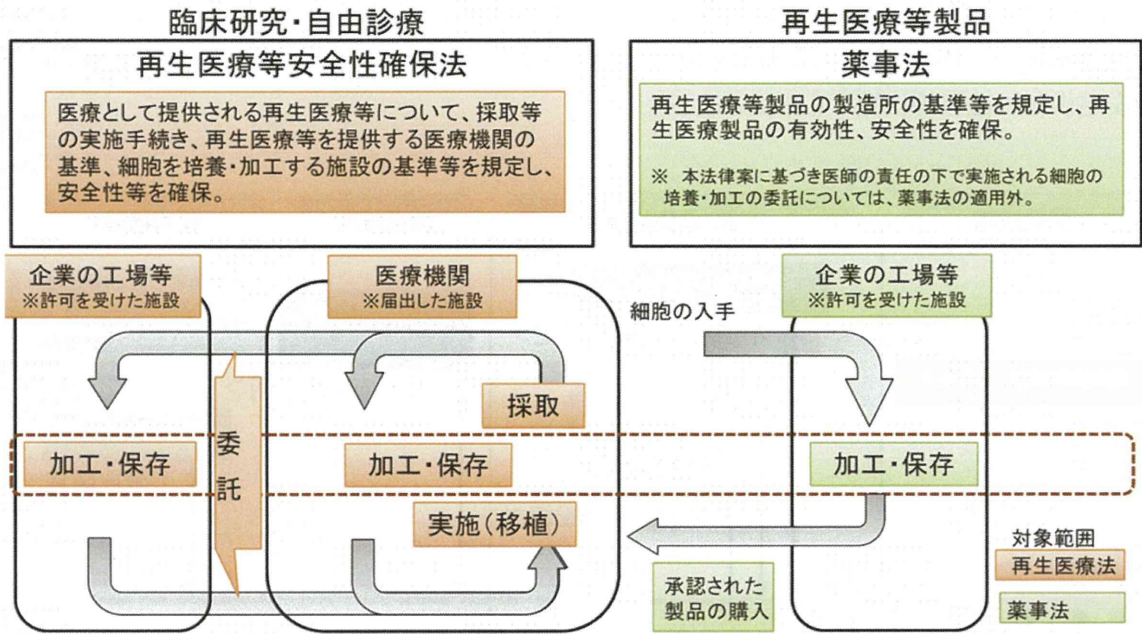
図表2-1-8 再生医療等製品に関する規制のしくみ
(出典:厚生労働省医薬食品局 第20回GLP研修会資料)

2-1-3 再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療安全性確保法)

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等が定められた。

医薬品医療機器法(図表 2-1-9 では“薬事法”と記載)においては、再生医療等製品の製造所の基準等を規定しているのに対して、再生医療等の安全性の確保等に関する法律(図表 2-1-9 では“再生医療安全性確保法”と記載)では、医療機関から提供される再生医療等について、採取等の実施手続き、再生医療等を提供する医療機関の基準、及び細胞を培養・加工する施設の基準を規定している。

また、再生医療安全性確保法には、医療機関から企業への細胞培養加工(細胞加工物のうち、再生医療等製品以外のもの。図表 2-1-10)の外部委託を可能にする規定が設けられた。特定細胞加工物の製造の委託は、細胞培養加工施設ごとに厚生労働大臣の許可・認定を受けているか、または届出をした業者である特定細胞加工物製造事業者に委託すべきこととされている(第4条、第12条)。

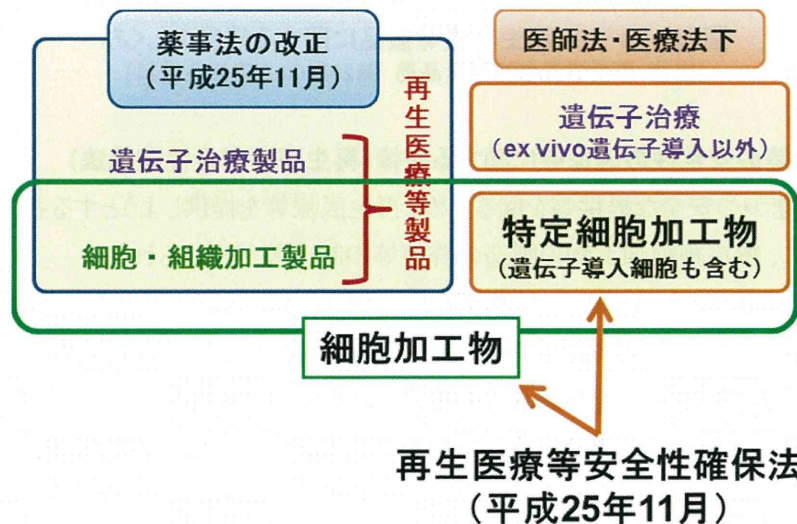


<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>

図表 2-1-9 再生医療安全性確保法と医薬品医療機器法の関係

(出典:厚生労働省資料)

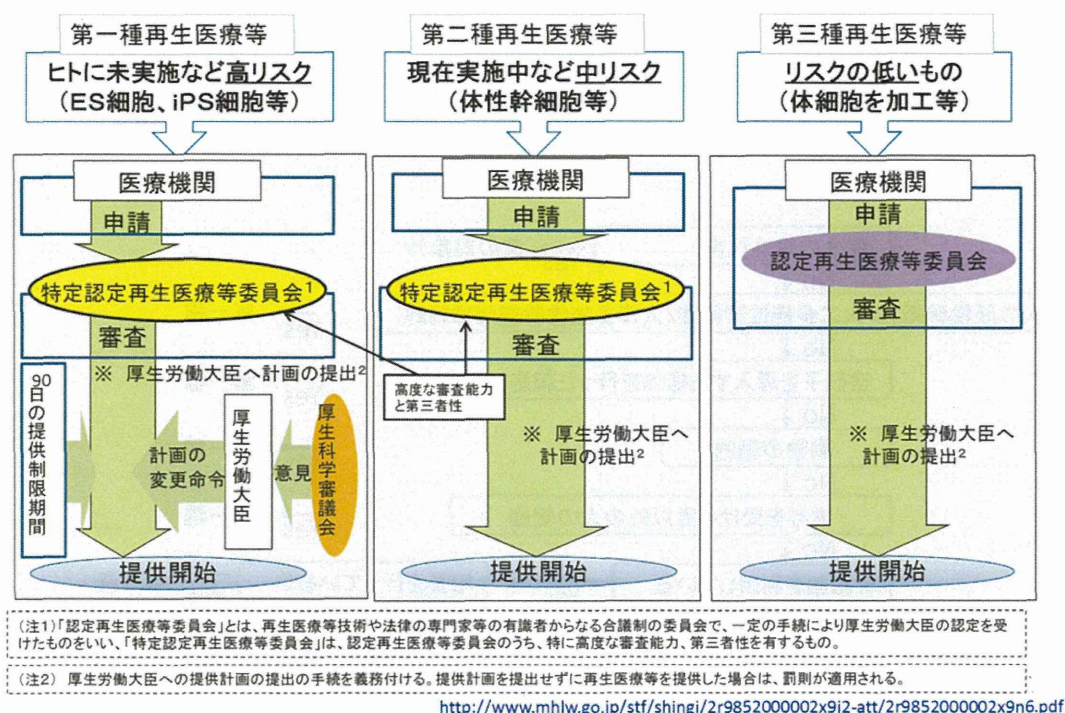
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>



図表2-1-10 再生医療安全性確保法の対象 (佐藤陽治氏提供)

再生医療安全性確保法では、法規制の対象となる「再生医療等技術」をリスクの高い順に第一種、第二種及び第三種と定義し(第2条)、治療等を目的とする再生医療等の提供について、分類に応じた規制を定めている。医療機関等は、再生医療等を提供する際、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出しなければならない(第4条)、また、厚生労働省令で定める再生医療等提供基準を遵守することが義務付けられている(第3条)。

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第一種再生医療等」、「第二種再生医療等」、「第三種再生医療等」に3分類している(図表2-1-11)。



図表2-1-11 リスクに応じた再生医療等提供の手続き

(出典:厚生労働省資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x9j2-att/2r9852000002x9n6.pdf>)

第一種再生医療等:第一種再生医療等技術を用いて行われる再生医療等をいう。第一種再生医療等技術とは、人の生命及び健康に与える影響が明らかでない、または相当の注意をしても人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあることから、その安全性の確保等に関する措置その他のこの法律で定める措置を講ずることが必要なものとして厚生労働省令で定める再生医療等技術。例えば、iPS細胞等が該当する。

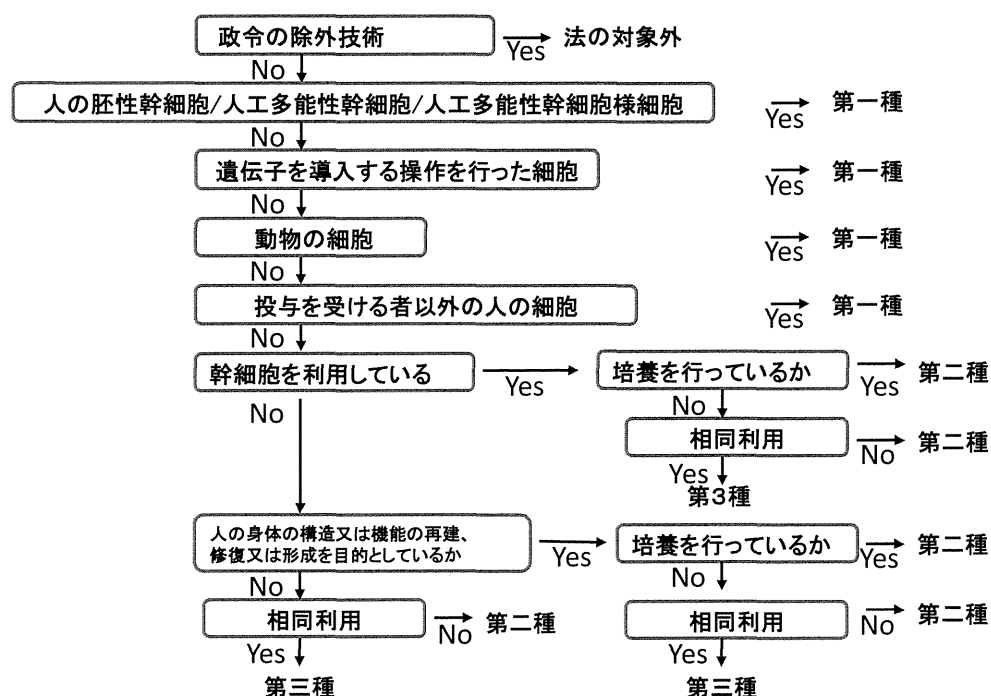
第二種再生医療等:第二種再生医療等技術を用いて行われる再生医療等をいう。相当の注意をしても人の生命及び健康に影響を与えるおそれがあることから、その安全性の確保等に関する措置その他のこの法律で定める措置を講ずることが必要なものとして厚生労働省令で定める再生医療等技術(第一種再生医療等技術に該当するものを除く)。例えば、体性幹細胞等が該当する。

第三種再生医療等:第三種再生医療等技術を用いて行われる再生医療等をいう。第一種再生医療等技術及び第二種再生医療等技術以外の再生医療等技術。例えば、体細胞等が該当する。

再生医療等技術の範囲は政令で定められており、造血幹細胞移植、輸血、生殖補助医療は除外されている。

再生医療等技術をリスク分類すると、ES/iPS細胞を用いたもの、細胞内に蛋白を導入して未分化の状態にするようなもの、遺伝子治療や遺伝子導入したもの、ヒト以外の異種の動物細胞を使ったもの、また、

他家由来の細胞を使ったものは第一種に分類される。幹細胞を利用しているもので、さらに培養を行っているものは第二種、さらに培養を行っていない場合で、相同利用 (homologous use のことであり、採取した細胞・組織が患者の適用部位の細胞・組織と同様の基本機能をもつ投与方法) の場合は第三種、そうでない場合については第二種に分類される。幹細胞を利用していない場合で、ヒトの身体の構造または機能の再建、修復または形成を目的としている場合については第二種、そうでない場合で相同利用の場合は第三種、そうでない場合については第二種に分類される(図表 2-1-12)。



図表 2-1-12 第一種・第二種・第三種再生医療等技術のリスク分類

(出典:厚生労働省医政局研究開発振興課長通知(医政研発 1031 第 1 号、平成 26 年 10 月 31 日))

2014年12月4日までに発出された主要な通知一覧を報告書の最後に別表として添付した。この通知一覧は、厚生労働省等のホームページで公開されている情報を基にヒューマンサイエンス振興財団 規制動向調査班がリスト化したものであるため、最新情報は関連機関のホームページ等でご確認いただきたい(厚生労働省 2014)。なお、動物に関する再生医療等製品に係る通知類は、農林水産省から発出されているが URL が見つからなかった為、PRAIS-NET (<http://www.praise-net.jp/> 会員登録が必要) のアドレスを記載した。




2-1-4 海外における再生医療等の規制

米国では、日本の再生医療等製品に該当する製品群は 351HCT/P (Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Product (HCT/P) under Section 351 of the PHS Act and/or the FD&C Act)、EU では ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) の名称で規定されている。

これらの製品群に対しては、米国において Cellular & Gene Therapy または Tissue に分類されてガイドラインが FDA ホームページに掲載されており、生物製剤 (biologics) または医療機器 (devices) のい

れかに振り分けられて審査が行われる。一方、EUではGene TherapyまたはCell therapy and tissue engineeringとしてガイドラインがEMA ホームページに掲載されている。しかし、製品分類としては、遺伝子治療製品(gene therapy medical product)、細胞治療製品(somatic therapy medical product)または組織工学製品(tissue engineering product)が定義されており、いずれも医薬品として取り扱われている。日本では再生医療等製品として新たな分類を設けており、三極で規制上の取扱いに差がみられるが、再生医療等技術のリスクを中心に評価が行われる点(risk-based approach)では再生医療関連製品に対する基本的な評価の考え方は共通している。図表2-1-13に日米欧の薬事規制を示す。

細胞・組織加工製品の薬事規制

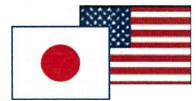
	日本 	米国 	EU 
細胞・組織加工製品を含む製品群の名称	再生医療等製品	351HCT/P	ATMP
規制当局	PMDA & MHLW	FDA	EMA (臨床試験、製造承認、保険収載は各国規制当局が担当)
製品群のカテゴリー	再生医療等製品	生物製剤または医療機器	医薬品
臨床試験時のGCP遵守	商業目的(薬事開発)の場合のみ必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須	商業目的・非商業目的に拘わらず必須
安全性のみでの条件付き販売承認	条件・期限付き承認	HDE(人道的機器特例)	Hospital Exemption (各国規制当局の定める品質基準に基づく承認、効力は当該国内に限定)
臨床試験を建前・前提とした未承認製品の使用	再生医療等安全性確保法(特定細胞加工物としての使用、臨床試験自体は医薬品医療機器等法下で実施)	Treatment Use, Emergency Use IND, Single Patient IND, etc.	Compassionate Use (各国規制当局による承認、効力は当該国内に限定)
未承認製品(臨床試験を建前としない)の使用	再生医療等安全性確保法(特定細胞加工物としての使用)	なし (ただし、テキサス州などはFDAの方針を無視)	Special Exemption (各国規制当局による承認、効力は当該国内に限定)

図表2-1-13 細胞・組織加工製品の薬事規制(佐藤陽治氏提供)

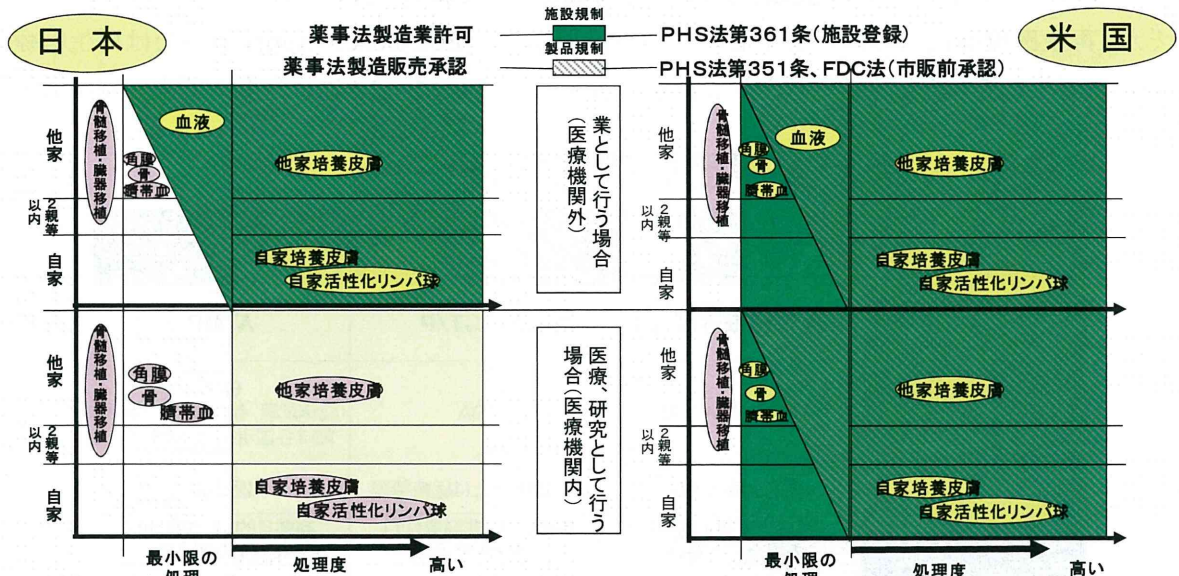
日米欧の三極において、製品群のカテゴリーが異なっていることから再生医療等技術の適用範囲も異なっている。日米の法規制の違いを図表2-1-14に示した。

日本では、再生医療技術に関わる法令整備が行われる以前から骨髄や臍帯血移植に関する法令が整備されており、移植に向けた最低限の処理が認められている。そのため、一定以上の細胞・組織等の処理を行うときのみ医薬品医療機器法によって製造業許可が求められている。また、医療機関が“研究”として実施する場合は医薬品医療機器法の対象とはならず、治験計画届の対象とはされていない。一定の処理を行って製造販売承認を目的とする臨床試験を行う際にのみ治験計画届や製造販売承認が求められる。

一方、米国では、351HCT/Pとは別に製造施設登録の制度が361HCT/P(HCT/P's Regulated under 21 CFR 1271.3(d)(1) and Section 361 of the PHS Act)として整備されており、最小限の加工(minimal manipulation)、採取部位と同等な部位への適用(homologous use)に対しても適用される。また、医療機関が“研究”として行う場合であっても細胞・組織の処理を行う場合には、すべての施設で登録が求められ、ドナーの適切な選択及び品質管理が求められる。



規制の日米比較



日本では、業として行う場合であって、一定以上の処理を行うときのみ製造業許可が必要(医療、研究として行う場合は規制はない)。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどで、医薬品等として製造販売することを目的とするときは、治験届、製造販売承認が必要。

米国では、業として行う場合も、医療、研究として行う場合も、細胞・組織利用製品を扱う場合には全て同じ規制がかかっている。図の で示すとおり、すべての取扱い施設について登録が必要で、ドナーの適切な選択、品質管理が要求される。また、製品のうち一定以上の処理を行うものなどは、治験届が必要。市販する場合には、市販前承認が必要。

図表2-1-14 規制の日米比較(佐藤陽治氏提供)

351HCT/Pは、その作用様式(primary mode of action)により、生物製剤(biologics)または医療機器(device)に分けられる。生物製剤に該当する場合は、CBER(Center for Biologics Evaluation & Research)が審査を担当し、cGTP(Current Good Tissue Practice)・cGMPに従って製品が製造される必要があり、臨床試験においては医療機関が“研究”として行う場合であってもIND(Investigational New Drug)が求められる。米国内で州を跨ぐ商取引を行う場合には、BLA(Biologics License Application)をFDAに提出し、販売承認を得なければならない。同様に、医療機器に該当する場合には、CDRH(Center for Devices and Radiological Health)が審査を担当し、cGTP・QSRに従って製品が製造され、臨床試験の実施に当たってはIDE(Investigational Device Exemption)が求められる。米国内で州を跨ぐ商取引を行う場合には、PMA(Premarket Approval)をFDAに申請して販売承認を得るプロセスが求められる。

1997年1月に自家体性幹細胞のCMC情報に係るガイダンスを公表して以降、2014年12月に至るまでDraftを含めてFDAはCellular & Gene Therapy及びTissueに関するガイダンスを公表してきた。それらを図表2-1-15に示す。

図表 2-1-15 FDA の Cellular & Gene Therapy 及び Tissue に係るガイダンス

発出年月	ガイダンスの名称
2014年12月	Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) from Adipose Tissue: Regulatory Considerations; Draft Guidance for Industry
2014年12月	Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff
2014年10月	Draft Guidance for Industry: Same Surgical Procedure Exception under 21 CFR 1271.15(b): Questions and Answers Regarding the Scope of the Exception
2014年7月	Draft Guidance for Industry: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products
2014年6月	Draft Guidance for Industry: Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products
2014年3月	Guidance for Industry: BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System
2014年3月	Guidance for Industry and FDA Staff: IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System
2013年10月	Draft Guidance for Industry: Use of Donor Screening Tests to Test Donors of Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) for Infection with Treponema pallidum (Syphilis)
2013年10月	Draft Guidance for Industry: Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)
2013年11月	Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products
2013年7月	Draft Guidance for Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products
2011年12月	Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage
2011年10月	Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines
2011年6月	Guidance for Industry and FDA Staff: Investigational New Drug Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications.
2011年3月	Guidance for Industry: Class II Special Controls Guidance Document: Cord Blood Processing System and Storage Container
2011年1月	Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products
2010年10月	Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease
2009年12月	Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins
2009年10月	Guidance for Industry - Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications
2009年9月	Guidance for Industry: Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products

第2章

発出年月	ガイダンスの名称
2009年3月	Draft Guidance for Industry: Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of Trypanosoma cruzi Infection in Whole Blood and Blood Components for Transfusion and Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products
2008年4月	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)
2008年4月	Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests
2008年2月	Draft Guidance for Industry: Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products
2007年8月	Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products
2007年8月	Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) - Small Entity Compliance Guide
2006年11月	Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events
2006年11月	Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors
2006年9月	Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update
2006年9月	Guidance for Industry: Compliance with 21 CFR Part 1271.150(c)(1) - Manufacturing Arrangements
2005年11月	Guidance for Industry: MedWatch Form FDA 3500A: Mandatory Reporting of Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)
2000年6月	Guidance for Industry: Availability of Licensed Donor Screening Tests Labeled for Use with Cadaveric Blood Specimens
1998年3月	Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy
1997年7月	Guidance for Industry: Screening and Testing of Donors of Human Tissue Intended for Transplantation
1997年1月	Guidance for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information and Establishment Description for Autologous Somatic Cell Therapy Products

上記の通知一覧は、2015年1月時点でFDAのホームページに公開されている情報をリスト化したものであるため、最新情報は関連機関のホームページ等でご確認いただきたい(FDA ホームページ 2015a、2015b)。

EUでは再生医療関連技術の利用はATMPとして規定され、Regulation (EC) No 1394/2007によって規制されている。Regulation (EC) No 1394/2007には、EU圏内の国境を越えた流通を可能とする薬事承認だけでなく、EU加盟各国における国内限定の承認制度であるhospital exemptionに関する規定が含まれており、再生医療関連製品の提供について法整備が進められている。

なお、上述のhospital exemptionとは、Regulation (EC) No 1394/2007のArticle 28に基づく制度

で、①特定の患者向けに特別に処方され、②明確な品質基準に基づき、③非反復的に製造され、④医療従事者の職務責任の下、⑤EUに加盟する同一国内で、⑥単一の病院内において用いられる、というすべての条件を満たす場合にEMAによる中央審査とはならず、EU加盟各国の裁量で国内に限定した薬事承認を与えることができる制度である。有効性に関するデータが求められないという意味では、我が国の条件・期限付き承認制度に似ていると言える。なお、hospital exemptionに該当する品目の場合でも、生産国の行政機関から製造工程、品質、ファーマコビジランス、トレーサビリティに関するチェック・承認を受ける必要がある。

EUは米国とは異なり、作用様式(principal mode of action)が医療機器と考えられる場合でも医薬品として分類される。臨床試験は、米国と同様に商業又は非商業の目的に関わらずClinical Trial Application (CTA)が求められる。また、細胞治療製品(somatic therapy medical product)に対しては、2008年に公表された“Human cell-based medicinal products”と中心として、“Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee”(2010年)や“Reflection paper on stem cell-based medicinal products”(2011年)といった細胞特性に応じたガイダンスが公表されている。また、遺伝子治療製品(gene therapy medical product)に対しては、“Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medical products”(2001年)を中心として、Lentiviral vectorやAdeno-associated viral vectorといった遺伝子導入ベクターに関わるガイドラインとリスクアセスメントに関するガイドラインが公表されている。

再生医学製品(tissue engineering product)は、ヒト組織を再生・修復・置換することを目的に加工された製品と定義され、“Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products”(2011年)が公表されている。その他のEMAにおける再生医療技術利用に関するガイドラインを図表2-1-16に示す。

図表2-1-16 EMAのGene Therapy及びCell therapy and tissue engineeringに係るガイダンス

発出年月	ガイダンスの名称
2014年9月	EMA/CAT/573420/2009 : Clinical aspects related to tissue engineered products
2013年4月	EMA/CAT/190186/2012 : Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis
2013年2月	EMA/CAT/CPWP/686637/2011 : Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products
2012年4月	EMA/CAT/GTWP/671639/2008 : Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells
2011年12月	EMA/CAT/GTWP/44236/2009 : Design modifications of gene therapy medicinal products during development
2011年6月	EMA/CHMP/BWP/353632/2010 : CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products
2011年1月	EMA/CAT/571134/2009 : Reflection paper on stem cell-based medicinal products

2010年6月	EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev. 1 : Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors
2010年4月	EMA/CAT/CPWP/568181/2009 : Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee
2009年12月	ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810 : Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products (Draft)
2009年12月	CHMP/GTWP/212377/08 : Questions and answers on gene therapy
2009年10月	CHMP/CPWP/83508/09 : Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products
2009年10月	CHMP/GTWP/60436/07 : Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products
2008年11月	EMA/149995/2008 : Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products
2008年5月	EMA/CHMP/GTWP/125459/2006 : Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products
2008年5月	EMA/CHMP/GTWP/125491/2006 : Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products
2008年5月	EMA/CHMP/410869/2006 : Human cell-based medicinal products
2007年10月	EMA/CHMP/BWP/271475/2006 : Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer
2006年11月	EMA/273974/05 : Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors
2005年5月	CHMP/BWP/2458/03 : Development and Manufacture of Lentiviral Vectors
2001年4月	CPMP/BWP/3088/99 : Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products

上記の通知一覧は、2015年1月時点でEMAのホームページに公開されている情報をリスト化したものであるため、最新情報は関連機関のホームページ等でご確認いただきたい(EMA ホームページ 2015a、2015b)。

2-2 再生医療安全性確保法に係る主な通知類

再生医療安全性確保法では再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定めることを目的として、再生医療等の提供、認定再生医療等委員会、特定細胞加工物の製造等について規定している。この中で、特定細胞加工物は、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されている。

再生医療安全性確保法に関連する通知等を図表2-2-1に示し、以下に解説する。

図表2-2-1 再生医療安全性確保法に係る通知類

(出典：http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/saisei_iryuu/index.html)

発出年月日	通知番号	標題
平成26年8月8日	政令第278号	再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令
平成26年9月26日	厚生労働省令第110号	再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則
平成26年9月26日	医政発0926第1号厚生労働省医政局長通知	再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行等について
平成26年10月31日	医政研発1031第1号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知	「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて
平成26年11月21日	事務連絡	再生医療等の安全性の確保等に関する法律等に関するQ&Aについて
平成26年11月21日	医政発1121第2号厚生労働省医政局長通知	再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行に伴う通知の廃止について
平成26年11月25日	医政研発1125第4号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知	認定再生医療等委員会における審査業務の留意事項について
平成26年11月25日	医政研発1125第5号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知	特定細胞加工物の輸入に係る取扱いについて

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令(平成26年8月8日、政令第278号)』

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号)に基づき制定され、再生医療等技術の範囲(細胞加工物を用いる輸血、造血幹細胞移植、生殖細胞に培養その他の加工を施したものをを用いる医療技術以外の医療技術とすると規定)、特定細胞加工物の製造許可等の有効期間、更新申請や機構による調査に係る手数料等が規定された。

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成26年9月26日、厚生労働省令第110号)』

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号)に呼応した省令。再生医療の提供基準、再生医療など提供計画、再生医療等の適正な提供に関する措置、認定再生医療等委員会、特定細胞加工物の製造、監督、雑則からなる再生医療全体の規定。

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行等について(平成26年9月26日、医政発0926第1号)』

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」(平成26年8月8日、政令第278号)及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」(平成26年9月26日、厚生労働省令第110号)の概要について説明されている連絡書。

『「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて(平成26年10月31日、医政研発1031第1号)』

第2章

再生医療等の安全性の確保等に関する法律、政令、省令が、再生医療等技術及びその分類、再生医療提供基準、再生医療等提供計画、認定再生医療等委員会、特定細胞加工物の製造について具体的な説明や例示と共に詳解されている。

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律等に関するQ&Aについて(平成26年11月21日、事務連絡)』

医政研発1031第1号課長通知にて示された再生医療等の安全性の確保等に関する法律の取扱い等に関連するQ&A。

再生医療等技術について、並びに、再生医療等技術の分類、提供基準、認定再生医療等委員会、特定細胞加工物の製造について記載されている。

『再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行に伴う通知の廃止について(平成26年11月21日、医政発1121第2号)』

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行を受け、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」(平成22年3月30日付け医政発0330第2号厚生労働省医政局長通知)が廃止された。

『認定再生医療等委員会における審査業務の留意事項について(平成26年11月25日、医政研発1125第4号)』

認定再生医療等委員会にて再生医療等提供計画についての審査業務等が行われる際の、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の施行前より実施されている再生医療等に対する留意事項が示されている。

『特定細胞加工物の輸入に係る取扱いについて(平成26年11月25日、医政研発1125第5号)』

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の第39条第1項の認定を受けた外国の特定細胞加工物製造事業者にて委託製造された特定細胞加工物を輸入する際には、仕入書(invoice)に、輸入しようとする物品が「再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づき使用される特定細胞加工物である。」旨を明記することが求められている。

2-3 医薬品医療機器法に係る主な通知類

医薬品医療機器法の施行に関連し、下記の政令が発令された。

『薬事法等の一部を改正する法律の施行期日を定める政令(平成26年7月30日、政令第268号)』

医薬品医療機器法の施行期日が、平成26年11月25日と定められた。

『薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令(平成26年7月30日、政令第269号)』

医薬品医療機器法の施行に伴って制定された。薬事法施行令の名称の変更、医療機器や再生医療等製品の範囲の規定、医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売業及び製造業の新たな区分などの改正が含まれるとともに、この政令の施行に関し必要な経過措置が定められている。

また、医薬品医療機器法の規定に基づき、再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、臨床試験の実施の基準、製造管理及び品質管理の基準に関する省令が発令された。製造販売後に係るものとして、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令、及び再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令が発令された。これらの新たに発令された省令及び、関連して発出された主な通知について図表2-3-1に示し、その後にそれらの通知について解説する。

図表2-3-1 医薬品医療機器法の再生医療等製品に係る主な通知類

GLP	GCP	造設備規則	GCTP	GQP	GVP	GPSP
再生医療等製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(厚生労働省令第88号)	再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生労働省令第89号)	薬局等構造設備規則(厚生労働省令第87号)	再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第93号)	医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第87号)	医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令(厚生労働省令第87号)	再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令(厚生労働省令第90号)
再生医療等製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の施行について(薬食発08-1-2第20号)	再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について(薬食発08-1-2第16号)		再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令「及び」医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令「について(薬食発08-1-2第11号)	再生医療等製品に係る「薬局等構造設備規則」、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」及び「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」の取扱いについて(薬食監麻発1009第1号)	再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令の施行について(薬食発第08-1-2第4号)	再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の施行について(薬食発08-1-2第23号)
					緊急安全性情報等の提供に関する指針について(薬食安発103-1第1号)	
			GCTP調査要領について(薬食監麻発1009第4号)			