

2-3-1 GLP

『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(平成26年7月30日、厚生労働省令第88号)』

厚生労働省令第88号は、「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」の規定に基づく、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であり、「再生医療等製品GLP省令」といわれる。

試験施設及び機器、試験施設等における操作、被験物質等の取扱い、試験計画書及び試験の実施、報告及び保存、複数の場所にわたって実施される試験、等が示されている。「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」(厚生省令第21号)に準じたものとなっている。

『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(平成26年8月12日、薬食発0812第20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「再生医療等製品GLP省令」(厚生労働省令第88号)が発出されたが、通知(薬食発0812第20号)では、再生医療等製品の承認申請等に当たって添付または提出する再生医療等製品GLP対象試験の資料の信頼性を確保するために、遵守する事項に関する基準が示されている。

2-3-2 GCP

『再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成26年7月30日、厚生労働省令第89号)』

厚生労働省令第89号は、「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」の規定に基づく、再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令であり、「再生医療等製品GCP省令」といわれる。

治験の準備に関する基準、治験の管理に関する基準、治験を行う基準、再審査等の資料の基準、治験の依頼等の基準、等が示されている。「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号)に準じたものとなっている。

『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(平成26年8月12日、薬食発0812第16号)』

再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する「再生医療等製品GCP省令」(厚生労働省令第89号)が発出されたが、本通知(薬食発0812第16号)では、再生医療等製品の製造販売承認の申請のために添付される臨床試験の試験成績に関する資料について適用される基準が示されている。再審査の申請の際に提出される製造販売後臨床試験に係るものについても適用される。

『加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について(平成26年8月12日、薬食発0812第26号)』

治験の依頼をしようとする者及び自ら治験を実施しようとする者が行う加工細胞等に係る治験の計画等の届出等については、「薬事法等の一部を改正する法律」、「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」、「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係

第2章

省令の整備等に関する省令」が発出され、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな承認制度が創設された。本通知(薬食発0812第26号)はその取扱い等に関するものである。

治験の計画の届出に用いる諸様式(治験計画届書、治験計画変更届書、治験中止届書、治験終了届書)が示されている。またこれらの書式は外国製造業者用は別となる。被験者の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれのある疾病その他の健康被害の防止のために緊急に使用され、治験の開始後に治験の計画の届出をすることを認める場合は、治験の計画の届出を治験の開始後30日以内に提出しなければならないこととされている。

『加工細胞等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について(平成26年8月12日、薬食機参発0812第1号)』

治験の依頼をしようとする者及び自ら治験を実施しようとする者が行う加工細胞等に係る治験の計画等の届出等については、「加工細胞等に係る治験の計画等の届出等について」(薬食発0812第26号)により示されているが、本通知(薬食機参発0812第1号)はその取扱い等に関するものである。

治験の依頼をしようとする者または自ら治験を実施しようとする者が独立行政法人医薬品医療機器総合機構にその計画を届け出なければならない治験は、再生医療等製品となることが見込まれる加工細胞等に係る治験であること、多施設共同治験においては、原則、届出代表者が各実施医療機関と調整を行った後、治験計画届書を届け出ること、届出に係る事項を変更したとき、または届出に係る治験を中止または終了したときは、その内容及び理由等を届け出ることや、届出の種類に応じた提出時期が示されている。

『加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について(平成26年10月2日、薬食発1002第23号)』

再生医療等製品の承認申請のための加工細胞等に係る治験中の不具合等は報告が義務付けられている。本通知(薬食発1002第23号)は、改正省令による改正後の「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施行規則」第275条の3にて規定された、再生医療等製品の承認申請のための加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について、報告上の留意点、報告期限、報告様式等の取扱いに関するものである。不具合・感染症症例報告、研究報告及び外国措置報告、安全性定期報告の様式が添付されている。

『加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について(平成26年10月2日、薬食機参発1002第1号)』

加工細胞等の治験不具合等報告について、「加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について」(薬食発1002第23号厚生労働省医薬食品局長通知)において取扱いが示されたが、本通知(薬食機参発1002第1号)は、その留意点等に関するものである。薬食発1002第23号で示された不具合・感染症症例報告、研究報告及び外国措置報告、安全性定期報告の様式について、各項目を記載する際の留意点が示されている。

『加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する取扱いについて(平成26年11月7日、薬機審マ発第1107004号)』

加工細胞等の治験不具合等報告について、「加工細胞等に係る治験中の不具合等の報告について」(薬食発1002第23号厚生労働省医薬食品局長通知)及び「加工細胞等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について」(薬食機参発1002第1号)において取扱いが示されたが、本通知(薬機審マ発第1107004号)は、治験製品不具合・感染症症例報告書や安全性定期報告等の各報告書の資料媒体や提出部数といった提出方法が示されている。

2-3-3 構造設備規則、GCTP、GQP

『薬局等構造設備規則(改正:平成26年7月30日、厚生労働省令第87号)』

「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(厚生労働省令第87号)にあるように、薬局等構造設備規則が改正された。

薬局、医薬品や再生医療等製品の販売業の営業所等の構造設備の基準が定められている。また医薬品製造業者や再生医療等製品製造業者の製造所の構造設備の基準が示されている。「薬局等構造設備規則(厚生省令第2号)」に準じたものとなっている。

『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(平成26年8月6日、厚生労働省令第93号)』

厚生労働省令第93号は、「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」の規定に基づき、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であり、「GCTP省令」といわれる。

「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)」(厚生労働省令第179号)の通則(第1節)、無菌医薬品の製造管理及び品質管理(第3節)、及び生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理(第4節)に準じたものとなっている。製造手順等が期待される結果を与えたことを確認し文書とする「ベリフィケーション」という考え方が取り入れられており、やむを得ない理由によりバリデーションを行うことができない場合には、ベリフィケーションを行うこと、とされている。また「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の取扱いについて」(薬食監麻発0830第1号)においてPIC/S GMPガイドラインを踏まえて示された「品質リスクマネジメント」、「照査」といった考え方が取り入れられている。

『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(改正:平成26年7月30日、厚生労働省令第87号)』

「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(厚生労働省令第87号)にあるように、医薬品等の品質管理の基準に関する省令(「GQP省令」)が改正された。

医薬品等の製造販売をするに当たり必要な製品の品質を確保するために行う、医薬品等の市場への出荷の管理、製造業者等に対する管理監督、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理その他製品の品質の管理、等が示されている。ここでの「市場への出荷」とは、製造販売業者がその製造等(他に委託して製造をする場合を含み、他から委託を受けて製造をする場合を含まない。)をし、または

輸入した医薬品等を製造販売のために出荷することをいう。「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(厚生労働省令第136号)に準じたものとなっている。

『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」について(平成26年8月12日、薬食発0812第11号)』

再生医療等製品の製造業と製造販売業の許可制度を基本とする新たな規制体系が適用されることとなり、製造業の許可の要件として再生医療等製品の製造業の構造設備に関する基準である「薬局等構造設備規則」(厚生省令第2号)の一部改正、再生医療等製品の品質管理の方法に関する基準である「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(厚生労働省令第136号、「GQP省令」)の一部改正が行われ、また、製造販売承認の要件及び製造業の遵守事項として再生医療等製品の製造管理及び品質管理の方法に関する基準である「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、「GCTP省令」)が発出された。本通知(薬食発0812第11号)では、「構造設備規則(再生医療等製品関連)」、「GCTP省令」、「GQP省令」における留意事項が示されている。

『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」の取扱いについて(平成26年10月9日、薬食監麻発1009第1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」について」(薬食発第0812第11号)が発出されたが、本通知(薬食監麻発1009第1号)では、その具体的運用等の留意点が示されている。一般的事項として、製造販売承認、適合性調査、製造販売業許可に関する留意点が記載されるとともに、構造設備規則、GCTP省令、GQP省令の逐条解説や適合性評価基準について記されている。

GCTP省令におけるバリデーション等基準の中では、倫理上の理由による検体の量的制限、技術的限界等のため、プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程に関しては「ベリフィケーション」が認められるとされている。ベリフィケーションとは、例えばヒト(自己)細胞加工製品に係る製品のように、倫理上の理由による検体の量的制限、技術的限界等のため、プロセスバリデーションの実施が困難な製造工程に関し、実生産において、あらかじめ特定した製品の品質に影響を及ぼす変動要因が許容条件の範囲内にある等製造手順等が期待される結果を与えたことを各ロット番号または製造番号の製品ごとに確認し、文書化することをいう。その実施に当たっては、ベリフィケーションの開始前に、(ア)ベリフィケーションの適用対象となる製品の製造工程を構成する設備、システムまたは装置の適格性評価および当該製造工程に係る洗浄作業の洗浄バリデーションが適切に完了していることを確認する、(イ)ベリフィケーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する、ことが求められている。

また通常の工程であれば再バリデーションを求められるような場合でも、ベリフィケーションの適用対象となる製品の製造工程に関しては、原則として、引き続きベリフィケーションを行うことが求められ、再バリデーションを行うことは求められないとされている。

GCTP省令における出荷管理に関して、製品の有効期間または使用の期限が短いために、無菌試験のような実施に一定の日数を要する試験検査の結果の判明を待たずに出荷の可否の決定を行わざるを得ない場合においては、製造販売承認書でその決定が承認されており、かつ求められる措置があらかじめ手順書等に規定されていれば、例外的に、当該試験検査の結果の判明を待たずに出荷の可否の決定を行っても差し支えない、とされている。

また「照査」、「品質リスクマネジメント」といった考え方についても記されている。

照査とは、設定された目標を達成する上での妥当性および有効性を判定することをいう。製品の品質の照査は、定期的または随時、製品の品質に関する結果、状況等について照査および分析を行うことにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、または改善の余地があるかを確認するために実施される。また製造業者等は、あらかじめ指定した者に、製品の品質の照査に関する業務を行わせなければならない。

品質リスクマネジメントとは、製品の初期開発から製造販売が終了するまでの全ての過程において製品の品質に対するリスクについて適切な手続に従い評価、管理等を行うことをいう。再生医療等製品に係る製品の適正な製造管理および品質管理を構成する一要素として、品質リスクの特定、分析、評価、低減等において主体的に活用することを考慮することが求められている。品質リスクマネジメントの方法論、用途等としては、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号および薬食監麻発第0901005号)等が参考として挙げられている。GCTP省令に関する様々な業務においては、必要に応じ品質リスクマネジメントの活用を考慮するよう示されている。

『GCTP調査要領について(平成26年10月9日、薬食監麻発1009第4号)』

「薬事法等の一部を改正する法律」により、再生医療等製品の製造業と製造販売業の許可制度を基本とする新たな規制体系が適用される。これを受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が、再生医療等製品の製造所における製造管理または品質管理の方法(GCTP)の基準適合性に係る調査等を適切に実施するために定めた調査要領である。

「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の取扱いについて」(薬食監麻発0830第1号)に準じたものとなっている。GMP調査指摘事項書は調査終了日から原則10業務日以内に交付とされているが、GCTP調査指摘事項書の交付については定められていない。

2-3-4 GVP、GPSP

1) GVP

『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(改正:平成26年7月30日、厚生労働省令第87号)』

「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令(厚生労働省令第87号)」にあるように、「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」(GVP省令)が改正され、2014年11月25日より施行された。本省令は、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」(平成16年9

月22日厚生労働省令第135号)の適応範囲に再生医療等製品を追加したものである。

『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等の施行について(平成26年8月12日、薬食発0812第4号)』

本通知で、GVP省令を「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」に改めたこと、再生医療等製品の製造販売業者は第1種製造販売業者と定めたこと、再生医療等製品の市販直後調査については個別の再生医療等製品の承認の際に条件として付されることが明確にされた。また、製造販売後安全管理業務の一部が再委託可能になった。GVP省令に再生医療等製品が加わったことにより、いくつかの追記がなされている。GVP省令で保管することが定められている文書や記録は、再生医療等製品については利用しなくなった日から10年間、指定再生医療等製品については利用しなくなった日から30年と定められた。安全管理情報の収集、安全管理情報の解析、安全性情報の検討結果に基づく必要な措置の実施に限って、再生医療等製品製造販売業者が再生医療等製品販売業者に安全管理業務を委託した場合に、再生医療等製品販売業者が委託できることになった。再生医療等製品販売業者が再生医療等製品製造販売業者に安全管理業務を委託している場合も同様に再委託が可能である。安全管理業務を委託する際には、「委託安全確保業務に係る製造販売後安全管理業務手順書その他委託安全確保業務に必要な文書」の作成が必要であるが、再生医療等製品の場合には「委託の手順」を「市販直後調査に関する手順」とすること。また、同日に薬食発0812第7号「再生医療等製品に関する感染症定期報告制度について」にて、再生医療等製品の感染症定期報告の報告方法と報告様式が通知された。

『医薬品等の副作用等の報告について(平成26年10月2日、薬食発1002第20号)』

2005年3月17日付の薬食発第0317006号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について(副作用などの報告について)」が薬食発1002第20号通知施行日の2014年11月25日付で廃止された。再生医療等製品の不具合による影響とは、機能の不全、細胞が人体に及ぼす副作用等広く具合の良くないことによる影響で、因果関係を否定できるもの以外で、製造販売、流通又は使用のいずれの段階よるものかを問わない。副作用等の報告対象、報告期限、報告様式が定められた。

『再生医療等製品の不具合など報告に係る報告書の記載方法について(平成26年10月2日、薬食安発第1002第17号)』

上記薬食発1002第20号通知で定めた報告様式に則った具体的な記載内容、記載方法が示された。

『再生医療等製品の感染症定期報告に係る調査内容及び記載方法について(平成26年11月13日、薬食安発1113第4号)』

2014年8月12日に通知された薬食発0812第7号で定めた感染症定期報告の報告方法と報告様式の具体的な対象範囲、調査内容、報告書の記載方法が示された。

『緊急安全性情報等の提供に関する指針について(平成26年10月31日、薬食安発1031第1号)』

2011年7月15日付の同名の課長通知に再生医療等製品についての記載を盛り込んだ改正がなされた。本通知により、再生医療等製品は、医療機器と同じくPMDA安全第一部と緊急安全性情報(イエローレター)及び安全性速報(ブルーレター)の配布計画等について協議することが定められた。また、製造販売業者は、厚生労働省からの命令、指示、社内各部門での連絡などに関する文書、訪問記録及び配布記録を当該製品の安全性情報に関する記録を利用しなくなった日から、再生医療等製品については10年間、指定再生医療等製品については30年間保管することが定められた。緊急安全性情報配布(等)計画書(別紙様式2)、緊急安全性情報配布(等)報告書(別紙様式4)、安全性速報配布(等)計画書(別紙様式6)、安全性速報配布(等)報告書(別紙様式8)の医療機器の後ろに「/再生医療等製品」が追記された。

『医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の周知について(平成26年11月10日、薬食安発1110第1号)』

医療関係者の方々に副作用等の報告が大切な予防医療であること、再生医療等製品も報告対象に加えられていること、報告の方法等がポスターにて周知された。

『医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症および不具合報告の実施要領について(平成26年11月17日、薬食発1117第5号)』

再生医療安全性確保法第68条の10第2項の規定に基づき、医療関係者が報告する副作用、感染症及び不具合報告の実施要領が示され、報告対象、報告先、報告内容、報告様式が周知された。また、製造販売業者等並びにPMDAが行う情報収集への協力が要請された。

『医薬品・医療機器等の回収について(平成26年11月21日、薬食発1121第10号)』

再生医療安全性確保法第68条の11に基づき、製造販売業者などは、再生医療等製品の回収に着手した旨及び回収状況を厚生労働大臣(実際には都道府県知事)に報告しなければならない。本通知にて、回収の定義、回収の要否及び回収対象に係る基本的考え方、回収着手報告書の記載方法、製造販売業者などへの指示内容、インターネットを利用した周知方法、海外への回収情報の発信対応、報道機関に対する協力要請対象と方法、回収の状況報告方法、その他留意事項が具体的に示されている。

2) GPSP**『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(平成26年7月30日、厚生労働省令90号)』(再生医療等製品GPSP省令)**

この省令は、2014年11月25日より施行される。本省令は、医薬品のGPSP省令と同様の内容で、再生医療等製品についても①製造販売後調査等業務手順を作成すること、②製造販売後調査等管理責任者を置かなければならないこと、③製造販売後調査等管理責任者は、製造販売後調査等の実施、使用成績調査の実施、製造販売後臨床試験の実施、自己点検の実施、製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練の実施、④製造販売後調査等業務の委託ができること、⑤製造販売

第2章

後調査等業務に係る記録の保存、について規定している。

『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(平成26年8月12日、薬食発0812第23号)』

この通知は、再生医療等製品GPSP省令の留意事項を示したものである。

『再生医療等製品のGPSP実地調査に係る実施要領について(平成26年11月21日、薬食機参発1121第7号)』

条件及び期限付き承認後の承認審査資料、再生医療等製品の再審査申請に際し添付された資料、又は再生医療等製品の再評価申請の際に添付された資料が、再生医療GPSP省令に定められた基準に適合するか否かを調査及びこれらに伴う手続きを示している。また、再生医療等製品の製造販売業者又は外国製造再生医療等製品特例承認取得者が再生医療等製品GPSP省令を順守して製造販売後調査等を行っているか否かの遵守状況調査実施についても記載されている。調査対象は、2014年11月25日以降に収集、作成を開始した条件及び期限付き承認後の承認審査資料、再生医療等製品の再審査申請に際し添付された資料及び公示された再評価資料となっている。調査を拒否又は虚偽報告が明らかになった場合には、承認の取り消し又は承認事項の一部について変更を命ずることがある。

2-3-5 相談制度、製造販売承認申請、販売

1) 薬事戦略相談

『薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正について(平成26年11月21日、薬機発第1121001号)』

本通知で医薬品医療機器法施行以降の取り扱いが示され、再生医療等製品の相談区分が新設された。相談対象と相談区分を図表2-3-2に示した。再生医療等製品の開発初期段階から、今後の承認に向けて、事前面談を踏まえ必要な試験等について、データの評価を伴う案件に関する相談への指導・助言については、「再生医療等製品戦略相談」(原則として、再生医療等製品の候補製品又は一定の有効性を有するプロトタイプ等が得られている場合に限る。)として新たな相談枠が設定された(相談手数料は従前の医療機器戦略相談の手数料相当で設定され、再生医療等製品戦略相談は医薬品戦略相談の約6割)。また、旧の確認申請の範囲については「再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談」として相談枠が設定された。(手数料等は従前と同じ)。なお、この2つの相談枠に関しては、要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業に該当する場合の低額要件適用の相談手数料が設定されている。

加えて、本通知では、医薬品、医療機器、再生医療等製品に関し、大学・研究機関、ベンチャー企業以外の企業等も主たる対象として想定した、開発計画のロードマップ等、試験計画の一般的な考え方や進め方に関する指導・助言を行い、助言内容に関し簡易な相談記録を作成する相談として「薬事開発計画等戦略相談」が新設されている(個別品目における具体的な開発計画に関する事案は上記、再生医療等製品戦略相談)。本相談を含め相談手数料についても、本通知で定められている。なお個別面談、事前面談から対面助言に至る相談の手続きに大きな変更はない。

相談区分	相談対象		
	医薬品	医療機器・ 体外診断薬	再生医療等製品
医薬品 戦略相談	○	—	—
医療機器 戦略相談	—	○	—
再生医療等製品 戦略相談	—	—	○
再生医療等製品等の 品質及び安全性に 係る相談	○	—	○
薬事開発計画等 戦略相談	○	○	○

図表 2-3-2 相談対象と相談区分の関係
(医薬品医療機器総合機構ホームページより引用改変)

2) 対面助言(治験相談、薬事戦略相談を除く)

『独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について(平成26年11月21日一部改正、薬機発第0302070号)』

本通知により、医薬品医療機器法施行以降の取り扱いが示されている。再生医療等製品に関する各種治験相談(別添7)、事前評価相談(別添8)、対面助言事後相談(別添9)、GCP/GLP/GPSP相談(別添12)、簡易相談(別添13)、事前面談(別添14)、等が定められている。

また優先対面助言品目指定審査に関する実施要綱(別添18)、信頼性基準適合性調査相談(別添19)に関し、再生医療等製品についてその取り扱いが定められており、信頼性基準適合性調査相談においては、先進医療B等の臨床試験のGCP適合性に関する事項、GCTPに関する相談についても定められている。

再生医療等製品の治験相談の区分及び内容に関しては別紙4に説明されており、以下の12の相談区分が新設されている。

1. 手続き相談 : データ評価を伴わない手続き等の相談
2. 開発前相談 : 開発開始前或いは初期においての概念的な要求事項に関する相談
3. 非臨床相談 : 効力又は性能、体内動態、安全性等の非臨床試験に特化した相談
4. 品質相談 : 治験開始後の相談を想定、治験開始前の旧確認申請の範囲は戦略相談
5. 探索的試験開始前相談 : 主に、探索段階の臨床試験実施計画についての相談
6. 探索的試験終了後相談 : POC試験後の次相臨床試験のデザイン、実施計画についての相談
7. 申請前相談 : 条件及び期限付き承認を経ない承認申請を対象とした、申請資料に関する相談
8. 条件及び期限付承認後臨床試験等計画相談 : 当該承認後の調査及び製造販売後臨床試験の計画についての相談
9. 条件及び期限付承認後臨床試験等終了時相談 : 条件及び期限付承認から次の承認申請のた

第2章

めの資料作成を行う際に、申請資料に関する相談

10.製造販売後臨床試験等計画相談：再審査・再評価のために実施する臨床試験の計画に関する相談

11.製造販売後臨床試験終了時相談：上記臨床試験の申請の為の資料作成に関する相談

12.追加相談：事前評価相談の区分及び内容(別紙6)に定められており、以下の3つの区分が定められている。

- 1.事前評価相談(安全性・品質・効力)
- 2.事前評価相談(探索的試験)
- 3.事前評価相談(検証的試験)

3) 製造販売承認申請

『再生医療等製品の製造販売承認申請について(平成26年8月12日、薬食発0812第30号)』

本通知において再生医療等製品の製造販売承認の申請区分、申請区分毎に申請に必要な添付資料と資料概要等について定められている(局長通知別表(1)(2))。また、この局長通知において、「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GLP省令)」、「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:再生医療等製品GCP省令)」を遵守した試験から作成された資料である事が定められており、本改正における再生医療等製品の特性に鑑みた「条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請(申請区分1の(2))」においては、条件及び期限付承認の申請に添付した資料と同一の資料を重複して提出する必要のない事等が定められている。

この局長通知の細部を説明した、「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」(平成26年8月12日、薬食機参発0812第5号)において、再生医療等製品の細部(細胞加工製品、遺伝子治療用製品、コンビネーション)の定義、製造販売承認申請書の記載事項について記載欄毎にその注意点が記載されている。また、特に製造方法欄について、平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知以外の再生医療等製品の特性に応じた記載上の注意点が記載されている。また、本通知において承認申請時の「添付資料」についての原則が記載されている(更に別途「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」を通知が将来予定されている)。この通知で注視すべき点は、当面の間、参照する作成要領通知が、添付資料項目によって、新医薬品と医療機器に分かれている点である。

- ・製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料：再生医療等製品+新医薬品
- ・安定性に関する資料：新医薬品
- ・効能、効果又は性能に関する資料：医療機器
- ・体内動態に関する資料：新医薬品
- ・非臨床安全性に関する資料：新医薬品
- ・臨床試験等の試験成績に関する資料：医療機器
- ・リスク分析に関する資料：医療機器

また、申請時の製造規模はパイロットスケールで申請可能、GCTP適合性調査時には実生産スケールが必要な旨も規定されている。この他、共同開発の取り扱い、原薬等登録原簿の利用、一部変更承認申

請と軽微変更届対象について定められており、当面本通知が、運用上の中心通知となると考えられる。

『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」について(平成26年8月12日、薬食発0812第11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等の施行について(平成26年8月12日、薬食発0812第4号)』

再生医療等製品の承認には、再生医療製品等製造販売業許可が必要となるが、GQP省令、GVP省令等において、新規の許可申請時には、例えば教育訓練や自己点検等、その実績がないうちに申請がなされるものと想定される。このような要求事項については、申請者が手順書や実施計画書等をあらかじめ整備している等、許可後直ちに実施可能な体制を構築していることをもって、当該要件を満たすものと判断することとされている。

各種許可・申請等の手数料に関しては、『薬事法関係手数料令等の一部改正について』(平成26年8月12日、薬食発0812第35号)に定められており、本通知を参照する。

『医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について(平成26年11月21日、薬食審査発1121第9号、薬食機参発1121第13号)』

医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき資料のうち、医薬品等の安全性に関する非臨床試験に係る資料に関しては、医薬品にあつては「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年厚生省令第21号)、医療機器にあつては「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年厚生省令第37号)、再生医療等製品にあつては「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」(平成26年厚生省令第88号)で定める基準(GLP)に従って収集され、かつ、作成されなければならないこととされている。今後、当該資料のGLPへの適合性の確認等を本通知に従い取り扱うこととなった。

なお、本通知の発出により、「医薬品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」(平成17年8月5日、薬食審査発第0805001号)及び「医療機器の製造販売承認申請の際に添付すべき医療機器の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」(平成17年7月15日、薬食機発第0715001号)は廃止された。

『再生医療等製品の条件及び期限付承認後の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて(平成26年11月21日、薬機発第1121011号)』

再生医療等製品の条件及び期限付承認後の承認審査、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPSP実地調査の実施手続きについて、「再生医療等製品のGPSP実地調査に係る実施要領について」(平成26年11月21日、薬食機参発1121第7号)以外に、本通知のとおり実施されることが定められた。

『再生医療等製品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について(平成26年11月21日、事務連絡)』

「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」(昭和35年法律第145号)の規定に基づいて再生医療等製品の承認を受けようとするとき、承認事項の一部変更について承認を受けようとするとき又は輸出用の再生医療等製品を製造しようとするときに受ける「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」(GCTP省令)(平成26年厚生労働省令第93号)への適合性調査又は承認取得後若しくは製造開始後5年ごとに調査を受ける必要がある。当該調査の申請を行うに当たり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(総合機構)に提出すべき資料について、本事務連絡で定められた。

『新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について(平成26年11月21日、薬食審査発1121第5号)』

新医薬品に関する書面による承認申請資料適合性調査については、「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」(平成18年1月31日、薬食審査発第0131010号)により取り扱われてきたが、薬事法等の一部を改正する法律(平成25年法律第84号)の施行に伴い、新医薬品承認申請資料適合性書面調査実施要領が本通知のとおり定められた。本通知は平成26年11月25日より適応され、旧通知は廃止された。

『再生医療等製品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について(平成26年11月21日、薬食機参発1121第10号)』

再生医療等製品の承認申請については、「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)、「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年政令第269号)、「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(平成26年厚生労働省令第87号)が公布され、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな承認制度が創設されたこと等に伴い、再生医療等製品に関する書面による承認申請資料適合性調査について、本通知のとおり定められた。

『再生医療等製品GCP実地調査の実施要領について(平成26年11月21日、薬食機参発1121第3号)』

再生医療等製品の臨床試験の実施の基準については、「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)、「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年政令第269号)、「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(平成26年厚生労働省令第87号)が公布され、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな承認制度が創設されたことに伴い、新たに「再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(再生医療等製品GCP省令)(平成26年厚生労働省令第89号)が制定された。再生医療等製品の承認申請に際し添付される資料が再生医療等製品GCP省令に従って収集され、かつ、作成されたものであるかどうかに関する実地の調査を行う際の要領について本通知のとおり定められた。

『医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の一部改正について(平成26年11月21日、薬機発第1121005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」(平成26年厚生労働省令第88号)が平成26年11月25日から施行されることに伴い、「医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の制定について」(平成20年6月20日、薬機発第0620058号及び薬機発第0620059号)は、本通知のとおり改正された。

4) 添付文書**『添付文書等記載事項の届出等に当たっての留意事項について(平成26年9月1日、薬食安発0901第01号)』**

「薬事法等の一部を改訂する法律」(平成25年法律第84号)による改正後の「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」により、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売業者に対し、添付文書等記載事項の届出及び公表が義務付けられている。これを踏まえ、本通知では、添付文書等記載事項の届出等の留意事項について示された。また、これら届出等に関するQ&Aについて、「添付文書等記載事項の届出等に関するQ&Aについて」(平成26年9月1日、事務連絡)のとおり定められた。

『再生医療等製品の添付文書の記載要領について(平成26年10月2日、薬食発1002第12号)』

「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)、「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年政令第269号)、「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(平成26年厚生労働省令第87号)が公布され、再生医療等製品が新たなカテゴリーとして取り扱うこととされたこと等に伴い、本通知が定められた。

本通知には、再生医療等製品の添付文書に記載すべき項目が示されている。なお、記載事項の詳細、記載上の留意事項については、「再生医療等製品の添付文書の記載事項(細則)について」(平成26年10月2日、薬食安発1002第13号通知)、「再生医療等製品の使用上の注意の記載要領について」(平成26年10月2日、薬食安発1002第9号)で定められている。

『添付文書等の記載事項の届出及び公表に関する留意点について(平成26年10月31日、薬機安一発第1031001号、薬機安二発第1031001号)』

再生医療等製品の添付文書改訂に際しては、誤記などを除きPMDA安全第一部医療機器安全課に事前相談を行ったうえで、「再生医療等製品の添付文書等記載事項の届出における記載事項新旧対照表」を添えて届け出ることが示されている。

事前相談に関しては、薬機安一発第1031002号、薬機安二発第1031002号「添付文書等記載事項の改訂等に伴う相談に関する留意点等について」が2014年10月31日に通知されている。相談区分【改訂相談】の申込は、「相談申込票(再生医療等製品の添付文書等)」を用いて、PMDA安全第一部医療機器安全課に行くこと、また相談申込に際しての留意事項が示されている。

2014年11月25日に「医薬品の添付文書改訂業務に係る標準的な作業の流れの改訂」について事務

第2章

連絡がなされている。本事務連絡は、薬食安発0901第01号「添付文書等記載事項の届出にあたっての留意事項について」、薬食安発0929第2号「使用上の注意などの改訂に係るガイドラインについて」を踏まえて、添付文書改訂業務に係る標準的な作業の流れ、相談の申込方法と相談を行う際に必要な資料について示している。

5) 販売

平成25年法律第84号「薬事法等の一部を改正する法律」が2013年11月27日に公布され、平成26年政令第268号「薬事法などの一部を改正する法律の施行期日を定める政令」が2014年7月30日に公布され、法律第84号が2014年11月25日より施行されることになった。2014年8月6日に、薬食発第0806号第3号「薬事法の一部を改正する法律の施行などについて」が通知された。この法律の中で、再生医療等製品の製造販売業及び製造業を許可制（外国の製造業者については、認定制）とし、その要件を定めている。また、第45条に再生医療等製品の販売業の許可制度が規定されている。さらに、第46条に再生医療等製品の販売業の管理者を営業所ごとに置かなければならないことが規定されている。

『再生医療等製品の販売業の許可に関する取扱いについて(平成26年11月21日、薬食機参発1121第1号)』

「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号)、「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年政令第269号)及び「薬事法等の一部を改正する法律及び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の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」(平成26年厚生労働省令第87号)が公布され、再生医療等製品の販売業の許可の基準等が定められたことに伴い、再生医療等製品の販売業の許可に関する取扱いについて本通知で示された。

『「薬事監視指導要領」及び「薬局、医薬品販売業等監視指導ガイドライン」の改正について(平成26年11月21日、薬食発1121第6号)』

この通知で、平成25年法律第84号に合わせて、再生医療等製品販売業者に対する許可等の基準、管理者の設置及び管理者の義務、遵守事項の追記などの改正が通知された。なお、本通知の施行に伴い、平成17年3月31日付け薬食発第0331006号医薬食品局長通知「薬事監査指導要領」及び平成21年5月29日付け薬食発第0529001号医薬食品局長通知「薬局、医薬品販売業等監視指導ガイドライン」は廃止された。

2-4 その他の通知

1) 薬価と特許

再生医療等製品の製造販売後の対策は、図表2-4-1に示したように、希少疾病医薬品と同様に全例調査と追加臨床試験が承認条件に付与され、さらに、条件及び期限付き承認後7年以内に使用成績に関する資料などを添付して再度製造販売承認申請が必要となる。

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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

図表2-4-1 再生医療等製品の条件及び期限付き承認と従来の承認の関係
 (第285回中央社会保険医療協議会総会参考資料1:2014年11月5日)
 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000063849.pdf>)

保険適用については、条件及び期限付き承認時に付与するのか、有効性が明らかとなり承認条件が外れた段階で付与するのかが中央社会保険医療協議会(中医協)で議論され、中医協は2014年11月5日に「再生医療等製品の保険適用に関する当面の間の対応」として再生医療等製品について条件及び期限付き承認時の段階でも保険適用について審議することを了承した。なお、保険適用の希望の有った個別の再生医療等製品の特性を踏まえて、保険適用を医薬品の例によるか医療機器の例によるかは、薬事承認の結果により判断される。薬価算定組織または保険医療材料専門組織で保険償還価格について検討し、その結果を踏まえて中医協総会で薬価基準又は材料価格基準に収載するかが審議される。薬価が付与されるまでの間(条件及び期限付き承認後240日以内)は保険外併用療養費制度により患者負担とされる。また、再生医療等製品の企業治験においても保険外併用療養費制度が適用され、医薬品及び医療機器と同様に対象疾患に対する治療及び画像診断以外は保険適用とされる。医師主導治験では、治験対象疾患の治療及び画像診断も含めて保険適用される(中央社会保険医療協議会2014)。

特許期間の延長についても、条件及び期限付き承認時からなのか条件が外れてからなのか、延長期間をどのようにするかについて協議がなされた。2014年2月26日に特許庁産業構造審議会知的財産分科会特許制度小委員会再生医療等製品の特許の存続検討ワーキンググループで論議された結果、再生医療等製品の特許権の延長を以下の様に取りまとめた。医薬品と農薬同様に、製造販売などに当たり政府から許可を取得するために特許権を実施できなかった期間については最長5年間特許権の存続期間の延長を認める。通常の承認制度が適用された場合には、延長期間は、治験開始から製造販売承認

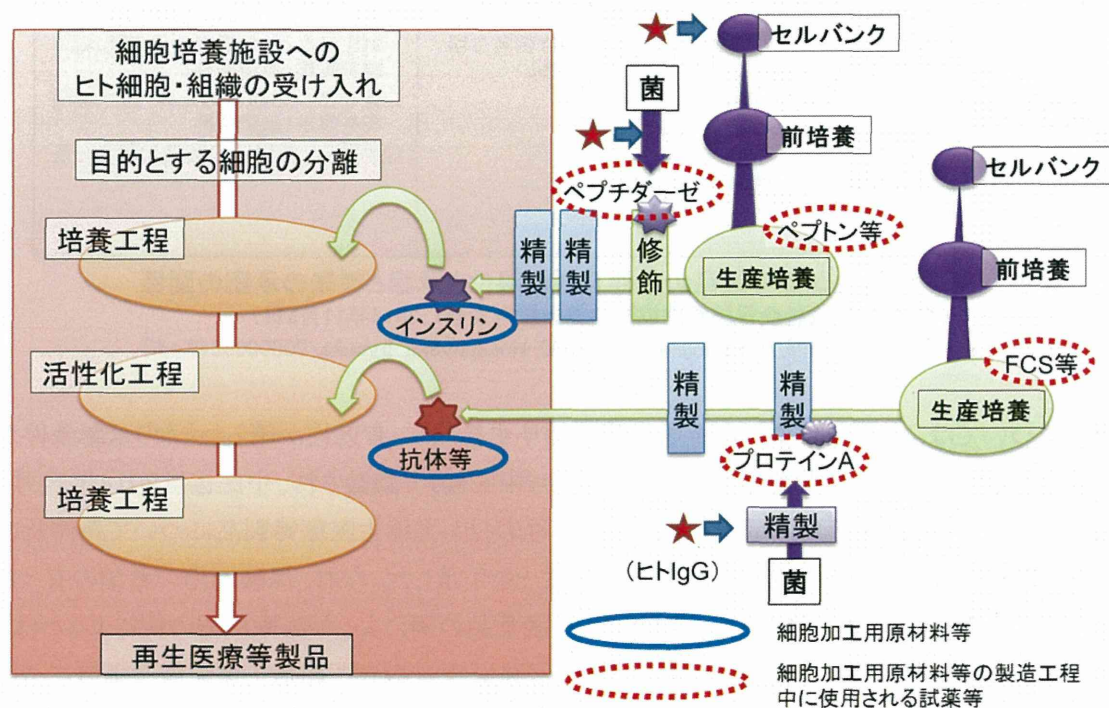
まで、条件及び期限付き承認の場合には、治験開始から条件及び期限付き承認までと諮問された。

2014年11月19日に「薬事法改正に伴う特許権の存続期間の延長の審査基準改定について」が特許庁より通知された。通知の内容は、上記特許庁産業構造審議会知的財産分科会特許制度小委員会再生医療等製品の特許の存続検討ワーキンググループの諮問通りであった(産業構造審議会 2014)

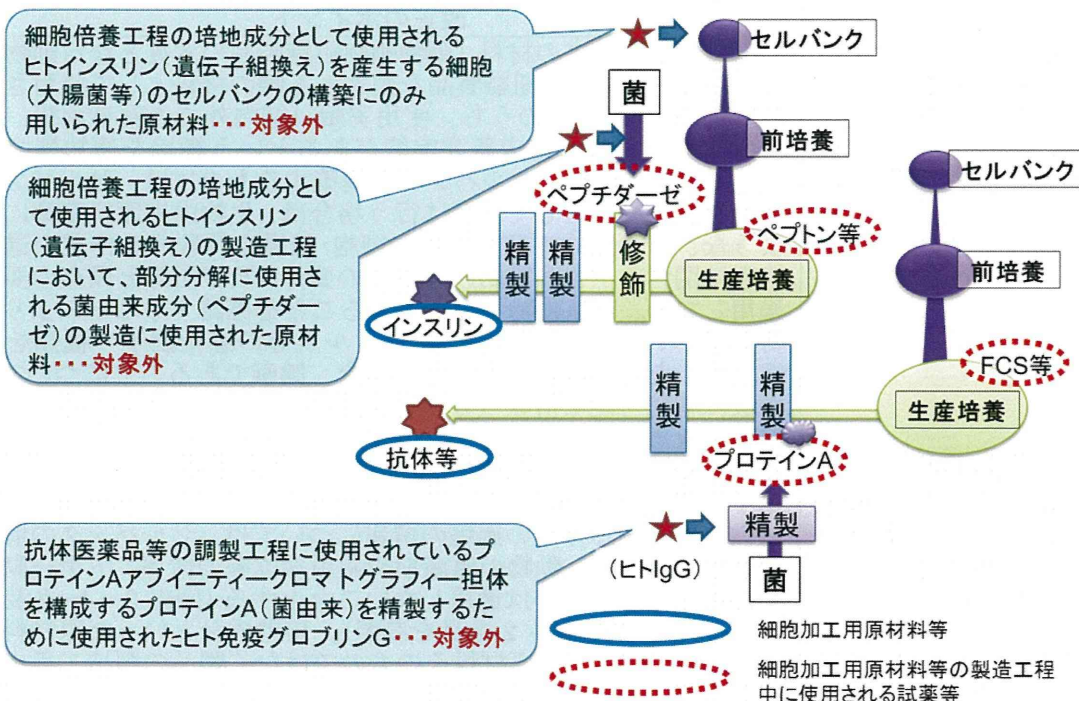
2) 原料基準

『生物由来原料基準の一部を改正する件について(平成26年10月2日、薬食発1002第27号)』、『生物由来原料基準の運用について(平成26年10月2日、薬食審査発1002第1号、薬食機参発1002第5号)』

薬食発 1002 第 27 号において、生物由来原料基準の改正の趣旨と概要を示し、薬食審 1002 第1号においてその運用を示した。本改正は、改正前の原料基準を再生医療等製品に文字通りに適用した場合の、運用上の問題点を合理的に解決するために行われたものである。



図表 2-4-2 原料などの廻りの範囲-1 (佐藤陽治氏提供)



図表 2-4-3 原料などの遡りの範囲-2 (佐藤陽治氏提供)

図表 2-4-2 及び図表 2-4-3 に原料などの遡りの範囲が図示されており、各々のポイントについては、以下の図表 2-4-4 の「原料基準の主な課題と改正のポイント」に参照箇所を記載した。図表 2-4-2 においては、再生医療等製品の製造スキームと併記した、原料遡りのポイントを示した。図表 2-4-3 においては、原料基準の対象外となるものについて、★で示し、各々の項目について説明を加えている。図表 2-4-4 に、主な課題と改正のポイントを記載した。

図表 2-4-4 原料基準の主な課題と改正のポイント

課題	改正のポイント
動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの（例：フィーダー細胞）について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。	動物細胞組織由来の材料（動物細胞組織製品の本質となる動物細胞ではなく、ヒト細胞組織製品を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。）のうち、使用実績（国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化）があり、かつ、セルバンクを構築するものには、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、生物由来原料基準にあるような、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性の要件、及び記録と保存の要件は適用しない。当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、健康であることについては、一般に利用可能な情報（各国の食用の国家検疫や SPF 等）により確認できることとする。
BSE に関し、2013 年 5 月の OIE（国際獣疫事務局）の「日本と米国を清浄国に追加」という取り決めと齟齬がある。	OIE における取り決めとの齟齬（具体的には清浄国に日本と米国を追加）等を解消する。培地成分等の製造用のセルバンクの樹立に用いられた培地成分等が基準の対象とならないことを明確化する（図表 2-4-2 及び図表 2-4-3 のインスリン製造におけるセルバンクの樹立）。H21.3.27 審査管理課長事務連絡で示してきた原料等の遡りの範囲を明確にする。

課題	改正のポイント
動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの（例：フィーダー細胞）について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。	動物細胞組織由来の材料（動物細胞組織製品の本質となる動物細胞ではなく、ヒト細胞組織製品を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。）のうち、使用実績（国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化）があり、かつ、セルバンクを構築するものには、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、生物由来原料基準にあるような、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性の要件、及び記録と保存の要件は適用しない。当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、健康であることについては、一般に利用可能な情報（各国の食用の国家検疫や SPF 等）により確認できることとする。
動物由来の材料等のうち、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造される製品に使用されるもの（例：インスリンを製造する際に培地中に添加されるブタ由来トリプシン、コラゲナーゼ産生菌の培養に使われる動物由来ペプトン）について健康な動物に由来することや、原産地、使用部位等の確認が困難な場合がある。	遺伝子組換え技術や細胞培養技術を利用する際のセルバンクを構築する細胞又は培地成分の由来となる元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報については、セルバンクの解析を徹底することで、動物の原産地や使用部位等の情報、ドナー動物の的確性と記録と保存は適用しないこととする（図表 2-4-2 及び図表 2-4-3 の対象外 2 番目を参照）。培地成分といった原材料の解析が困難な場合に、原材料そのものではなく製品の製造工程中に使用した当該成分を含む培養上清をサンプルとしてウイルスの確認*を行うことで、原材料の製造工程でウイルスの混入がないことの確認として差し支えないことを運用上明確にする。 *ICH-Q5A に記載の in vitro 試験及び in vivo 試験
原材料を作製する作業の経過については、情報の入手が困難である場合がある。動物由来の材料について、「健康な動物」に由来する必要があるが、トリプシンなど元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合があった。	記録と保存については、GMP の中で必要に応じて確認（検疫や SPF 証明等を想定）するものとし、原料基準には記載しないこととした上で、記録の内容についても、健康な動物に由来することが確認できない場合であっても、ウイルス安全性を確認するために必要な情報でよいことを運用上明確にする。
自己由来製品のドナースクリーニングについては、現行では「必ずしも必要ない」とされているが、その運用が明確でない。	自己由来製品については、実施する場合に考慮すべき点を製造業者、ドナーが明確に理解するような措置を講ずるとともに、必要な情報を入手できていればよいことを明確化した。ヒト由来の原材料について、自己由来でも、患者が術後に感染症を発症するケースなど、ドナースクリーニングを術前にやっておかないと、何が感染の原因か遡及できなくなる。このため、ドナーサンプルの一定年限の保管を行う。一般に術前には患者の検査をしている場合が多いが、これらの検査、及び事後に検査が可能となるようなサンプルの保管について通知等で推奨した。作製の特性上、ドナースクリーニング内容を追うことができないもの（例：ES 細胞）については、セルバンクでの解析及び適切なウイルス否定試験をもってやむなしとする
ヒト由来の材料のうち、ヒト由来細胞を用い遺伝子組換え技術を用いて作製した培地成分等（TGF-β 等）について、原材料を作製する作業の経過の記録の保存が困難な場合がある。	原材料を作製する作業の経過に関する記録等は GMP の中で必要に応じて確認するものとし、原料基準には記載しないこととし、また、当該記録等もウイルス安全性を確認するために必要な情報でよいことを運用上明記した。

課題	改正のポイント
動物細胞組織由来の材料のうち、株が樹立されたもの（例：フィーダー細胞）について、元の動物の飼育管理等の確認が困難な場合がある。	動物細胞組織由来の材料（動物細胞組織製剤の本質となる動物細胞ではなく、ヒト細胞組織製剤を製造する際の材料として使用される動物細胞をいう。）のうち、使用実績（国内外での薬事承認、治験又は指針に基づく臨床研究実績があるという趣旨を通知等で明確化）があり、かつ、セルバンクを構築するものには、セルバンクの解析を目的に照らして十分に行う場合は、生物由来原料基準にあるような、元の動物の飼育管理や細胞・組織を採取する作業の過程の情報に関するドナー動物の適格性の要件、及び記録と保存の要件は適用しない。当該動物が健康であることを確認することにより、原材料について検査を行うべきウイルス等の感染因子の種類を絞り込めることを明確にする。この場合、健康であることについては、一般に利用可能な情報（各国の食用の国家検疫や SPF 等）により確認できることとする。
薬事法改正により、血液製剤以外の目的でも採血が可能となるが、採血方法に関する規定については、主に輸血用血液製剤のために定められたものであった。	血液関連規定は再生医療等製品の原料基準としては設定せず、ヒト由来原料基準に含めた。
薬事法で承認された製品を使う場合の基準が明確ではなかった。	最終製品に含まれる量が承認の用法・用量を大幅に超えない限り、生物原料基準の適用外であることを明記した。

3) 輸出入取り扱い及びオンラインシステム Q&A

『医薬品等輸入届取扱要領の改正に関する質疑応答集(Q&A)及び医薬品等輸出手続オンラインシステム質疑応答集(Q&A)(平成26年11月21日、事務連絡)』

「医薬品等輸入届取扱要領の改正に関する質疑応答集(Q&A)及び医薬品等輸出手続オンラインシステム質疑応答集(Q&A)」に関する事務連絡として、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から発出された。平成26年11月25日より施行された、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施行規則に基づく医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の輸入届出について、「医薬品等輸入届取扱要領の改正について」と、この通知の内容に関する質疑応答集(Q&A)が取りまとめられた。医薬品等輸出手続オンラインシステム(NACCSシステム)の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)についても取りまとめられた。

4) 希少疾病用再生医療製品

『希少疾病用再生医療等製品の指定(平成26年11月25日、薬食機参発1125第17号)』

「希少疾病用再生医療等製品の指定」について、厚生労働省大臣官房参事官より、薬食機参発1125第17号として通知された。本通知において、初めて再生医療等製品が指定された。本品はヒト(自己)表皮由来細胞シートで、対象疾患は、先天性巨大色素性母斑である。

本製品は、平成26年10月22日に開催された、第一回薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会において承認されたものである。再生医療等製品・生物由来技術部会とは、再生医療等製品についての承認等についても審議するために2014年に改組されたものである。希少疾病用再生医療等製品については、医薬品医療機器法第77条の2に基づき、基準を満たす再生医療等製品について薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて厚生労働大臣が指定することができる。これは再生医療等製品

の製造・販売の承認ではなく、承認を目指して開発を進める再生医療等製品のうち、医療上の必要性が高いものについて、研究・開発の促進のために厚生労働大臣が指定する制度である。医薬品医療機器についても同様の指定制度があるが、今回の薬事法改正において、再生医療等製品についても同様の制度を設けたものであり、再生医療等製品開発推進策の一環としての一面もある。具体的に指定を受けられる開発促進の制度については、承認審査における優先審査の対象、再審査期間の延長、開発助成の対象、税制優遇の対象となることとなっている。

5) 薬事工業生産動態統計調査

『薬事工業生産動態統計調査規則の一部を改正する省令について(平成26年12月1日、医政発1201第6号)』、『薬事工業生産動態統計調査規則の一部を改正する省令に関する関係通知の送付について(平成26年12月1日、事務連絡)』

「薬事工業生産動態統計調査規則の一部を改正する件」について、図表2-4-5のように通知された。

図表2-4-5 薬事工業生産動態統計調査に関する通知類

発出年月日	発信者	通知番号	概略
平成26年12月1日	厚生労働省医政局長	医政発1201第6号	"統計調査規則の以下の3項目について改正された。 1. 再生医療等製品の調査項目追加 2. 調査報告記録媒体を見直し、電磁的記録媒体に改正 3. 再生医療等製品の調査報告のための第五号様式の改正"
平成26年12月1日	厚生労働省医政局経済課調査統計係	事務連絡	再生医療等製品についての集計事項は、品目数が少ないため、増加するまでは非公表となる。

2-5 再生医療に係るガイドラインなど

再生医療等製品の開発を促進するため、多くのガイドラインが改正、新規作成されている。臨床研究の質を確保するために、倫理指針や臨床研究制度も改められた。また、遺伝子治療に関連した指針、ES細胞に関する指針、原薬や加工細胞の安全性確保等に関する指針等が、国立医薬品食品衛生研究所のホームページに掲載されている(国衛研ホームページ)。

それらの中から再生医療に関係が深いものをピックアップして、図表2-5-1に示した。

また、次世代医療機器評価指標は、厚生労働省と経済産業省が「次世代医療機器評価指標検討会」を平成17年に発足させ、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術指標等をあらかじめ作成し公表したものである。

(<http://search.pmda.go.jp/search.cgi>)

製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す項目のうち適用しなくても良い項目があり得ることに留意が必要である。