

再生医療等製品の規制と PMDAの取組み

May 9, 2018

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
レギュラトリーサイエンスセンター
研究支援・推進部
再生医療製品等審査部

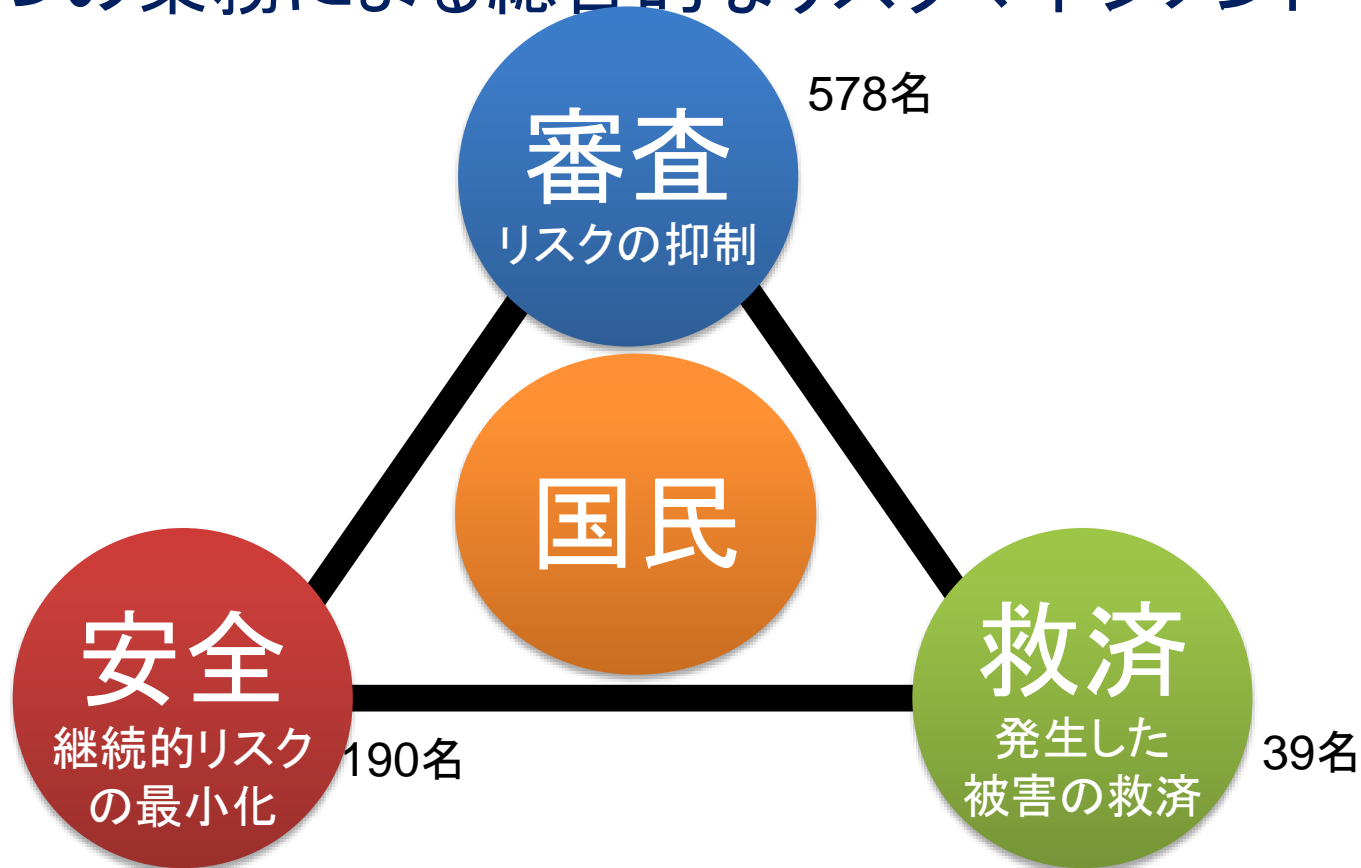
平田雅一

Disclaimer: 本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことにご留意ください。
The contents of this presentation represent the view of this presenter only, and do not represent the views and/or policies of the PMDA.

PMDAの果たす3つの役割

セイフティ・トライアングル

～3つの業務による総合的なリスクマネジメント～



※ 平成29年4月1日現在の人数。この他管理部門99名(役員6名を含む)。

3つの役割を一体として行う世界で唯一の公的機関として、
レギュラトリーサイエンスに基づき、より安全でより品質のよい製品を
より早く医療現場に届け、医療水準の向上に貢献する

厚生労働省とPMDA

PMDA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 新霞が関ビルの主に6階から19階に入居。

厚生労働省医薬・生活衛生局


- 行政的判断
(承認、回収、販売停止、添付文書改訂等)

薬機法に基づく医薬品・医療機器の
品質、有効性及び安全性の確保

- 有効性及び安全性に関する科学的な審査
- 品質確保に関する調査 (GMP調査等)
- 申請資料の信頼性の調査 (GCP調査等)

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)



 独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

Pharmaceuticals & Medical Devices
Agency

事業所

関西支部 (大阪市)

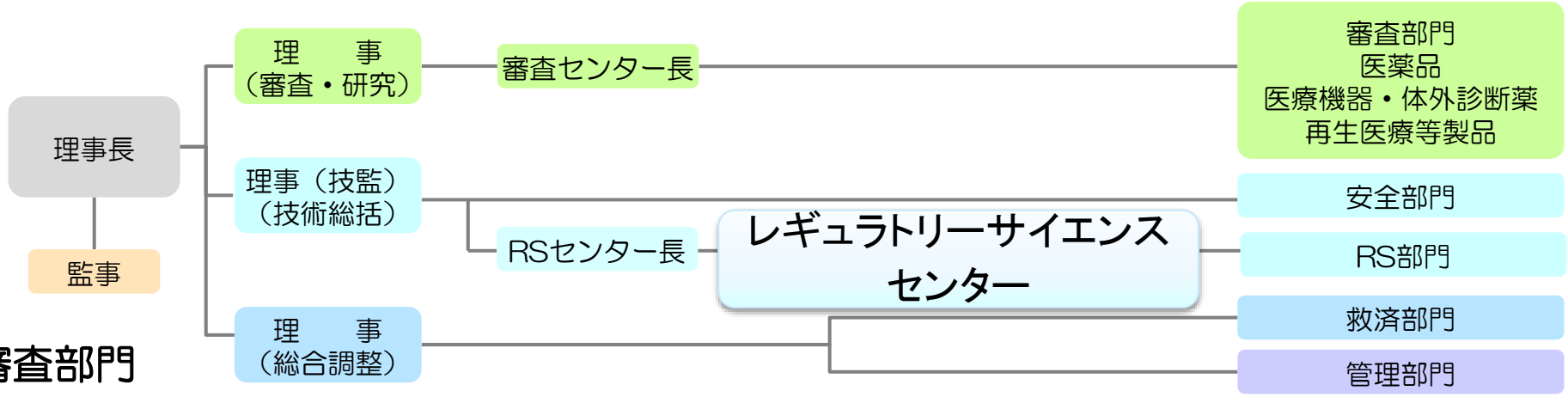
北陸支部 (富山市)

 *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*



 厚生労働省
Ministry of Health, Labour & Welfare

PMDAの組織



審査部門

新薬審査第一部～第五部：疾患領域ごとの医薬品審査 総職員数：906名（H29.4）

再生医療製品等審査部：バイオ品質、バイオ後続品、**再生医療等製品の審査**

ワクチン等審査部：ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤の審査

医療機器審査第一部～第三部

信頼性保証部：**GLP、GCP、GPSP** 他にジェネリック医薬品審査部など

安全部門

品質管理部：製造管理及び品質管理（QMS、GMP、**GCTP**）、施設基準に係る調査、

安全第一部、二部：**市販後安全性**情報の収集、整理、分析、情報提供

レギュラトリーサイエンスセンターの設置について

- PMDAでは、医薬品・医療機器・再生医療等製品の品質・有効性・安全性の科学的な評価・判断に資するレギュラトリーサイエンスに係る取組みを進めてきた。
- 平成30年4月1日に、レギュラトリーサイエンスセンターを設置し、PMDA内のレギュラトリーサイエンスに係る活動を組織的に一元化することで
 - PMDA業務に関連する科学的課題への対応の強化及び効率化
 - 審査等業務及び安全対策業務の質の向上
 - レギュラトリーサイエンス関連情報の発信により各ステークホルダーとの議論を活性化を図る。

前年度まで

レギュラトリーサイエンス推進部

次世代審査等推進室

電子データ申請の取組み

医療情報活用推進室

MIHARIプロジェクトやMID-NET

他部署でのRS関連取組み

科学的
課題へ
の
対応強
化・効
率化へ

平成30年4月から

レギュラトリー
サイエンスセンター

部署

研究支援・推進部

次世代評価手法推進部

医療情報活用部

人材

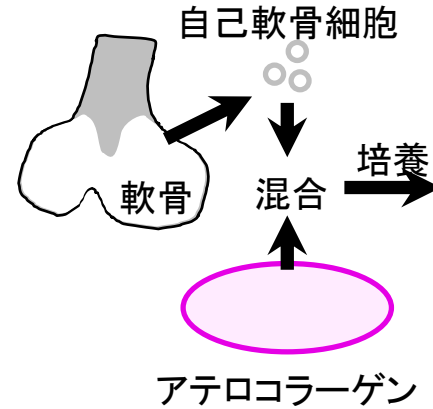
先端技術評価業務調整役

スペシャリスト

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】

自己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。

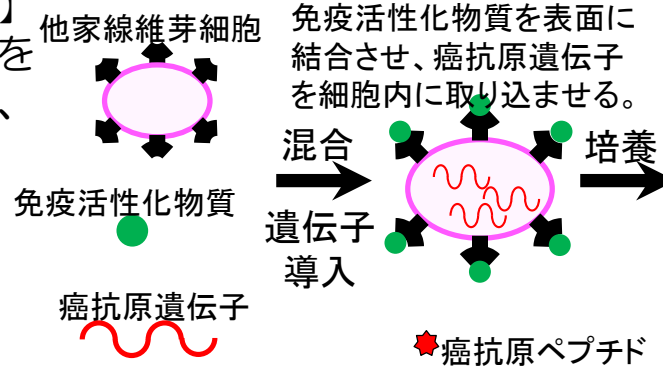


<患者の体内に投与>

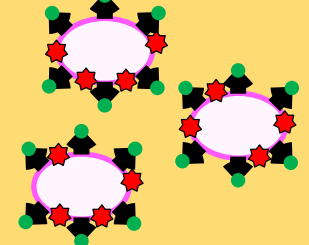
【細胞を使って疾病の治療を行う例：癌免疫製品】

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。



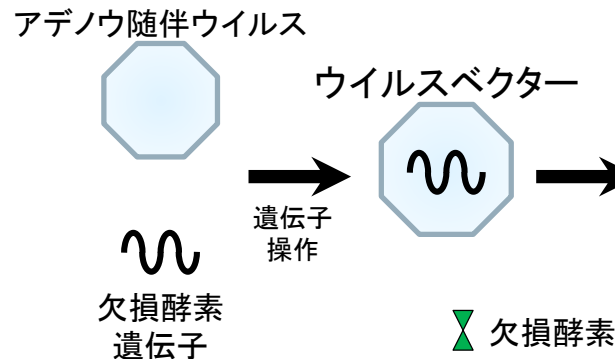
癌抗原遺伝子から癌抗原ペプチドを発現させる。



<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>

日本での製造販売承認品目

ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート ハートシート

ヒト(自己)表皮由来細胞シート ジェイス

Indication:

□ 重傷熱傷

✓ 先天性巨大色素性母斑

2016年9月 適用拡大



Indication:

虚血性心疾患で重症心不全となった患者の病態の維持又は改善



Kit A

副構成体



骨格筋容器



血清分離器具類

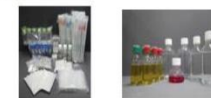
Kit B

主構成体



凍結保存細胞

副構成体



シート調製器具類 培地類



<http://www.terumo.com/about/pressrelease/2015/20150902.html>

↑ 2015年9月 製造販売承認

ヒト(自己)軟骨由来組織 ジャック

Indication:

外傷性軟骨欠損又は離断性骨軟骨炎の臨床症状の緩和



Ref. Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC), HP

ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞 テムセルHS注



Indication:

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病

http://www.jcrpharm.co.jp/news/20151126_3991



再生医療の実用化を促進する制度的枠組みのイメージ

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律
【議員立法】 平成25年5月10日公布・施行

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

自由診療 臨床研究

再生医療等安全性確保法
【平成26年11月25日施行】

再生医療等の安全性の確保等を図るため、再生医療等の提供機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。

細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に

再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める

製造販売

薬事法改正法（薬機法）
【平成26年11月25日施行】

再生医療の実用化に対応できるように、再生医療等製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。

再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入

患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

迅速性

安全性

再生医療等を迅速かつ安全に

多くの製品を、より早く

再生医療等の開発の現状 ①

再生医療安全性確保法

薬機法

臨床研究・自由診療

診療



ヒト幹細胞臨床研究
(ヒト幹細胞指針による承認-
2006-2014)
108 protocols approved (as of
November 2014)

製品化への
期待?

2018年2月末現在
138臨床研究計画,
3529治療計画
が厚労省に提出

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunituite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/saisei_iryuu/



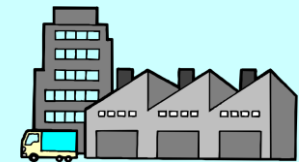
製品の承認を目指すもの

Cellular/Tissue based Products

4製品、5承認(効能追加を含む)

- ハートシート
- テムセルHS注
- ジャック
- ジェイス

61治験計画を確認
(2回目以降含む。CT46計画、
GT15計画)
(~April. 2017)



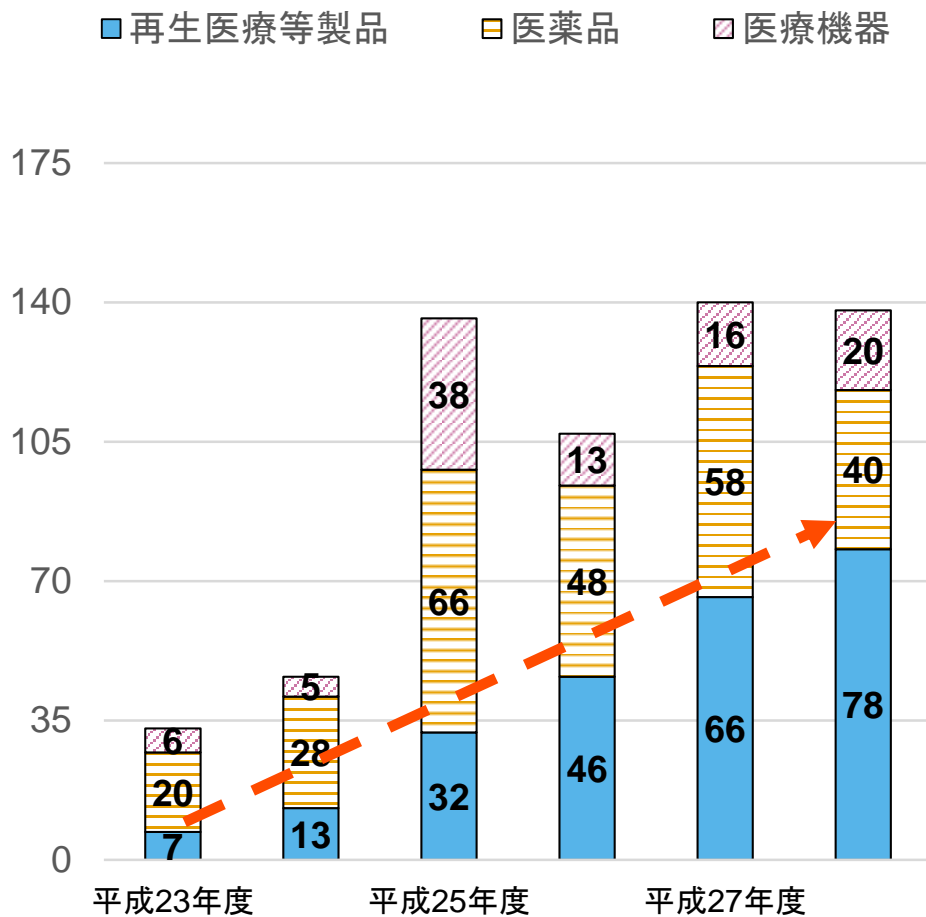
厚生労働省の手続き

PMDAによる確認・承認審査

ex vivo 遺伝子治療臨床研究は遺伝子治療臨床研究に関する指針での実施から再生医療安全性確保法での実施

再生医療等の開発の現状 ②

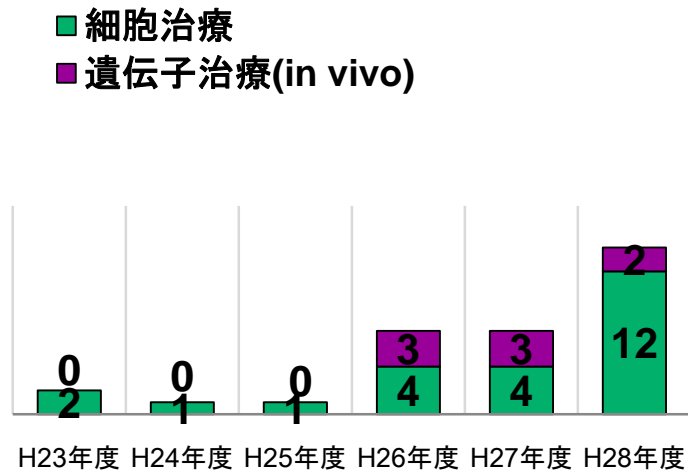
RS戦略相談 相談実施件数



治験届出数

	細胞治療	遺伝子治療
総数	46	15
企業治験	27	9
医師主導治験	19	6

届出製品数



薬機法

薬機法

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

薬事法の改正の内容－1

【医薬品・医療機器と個別の定義づけ】

- (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＞

- ①人の細胞に培養等の加工を施したものであって、
イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成や、
ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
- ②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、政令で範囲を定められている。

政令で定める再生医療等製品

薬事法施行令等の一部を改正する政令 別表第二（第二条関係）

ヒト細胞加工製品

- 一 ヒト体細胞加工製品
- 二 ヒト体性幹細胞加工製品
- 三 ヒト胚性幹細胞加工製品
- 四 ヒト人工多能性細胞加工製品

動物細胞加工製品

- 一 動物体細胞加工製品
- 二 動物体性幹細胞加工製品
- 三 動物胚性幹細胞加工製品
- 四 動物人工多能性細胞加工製品

遺伝子治療用製品

- 一 プラスミドベクター製品
- 二 ウイルスベクター製品
- 三 遺伝子発現治療製品（前二号に掲げる物を除く。）

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

薬事法の改正の内容－2

【安全性対策等の整備】

- (1) 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るものとする。
- (2) 使用成績に関する調査、感染症定期報告や使用の対象者等に係る記録と保存など、市販後の安全対策を講じる。
※ 厚生労働大臣が指定した再生医療等製品については、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とする。
- (3) 再生医療等製品による健康被害について、**副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象**とする。

再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

再生医療等製品の特性

- ・ アンメット・メディカルニーズに対応した製品: 治験に登録できる患者数に制限がある。
- ・ 治験において対照試験で、治療上の有用性の真のエンドポイントを示すことが困難な場合がある。
- ・ 原材料の細胞が不均質であることによる評価の困難さ。

従来の医薬品規制をそのまま当てはめすぎることにより、治験や審査が長期化するリスク↑

改正の内容

【条件及び期限付承認制度の導入】

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。
- ※ 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。

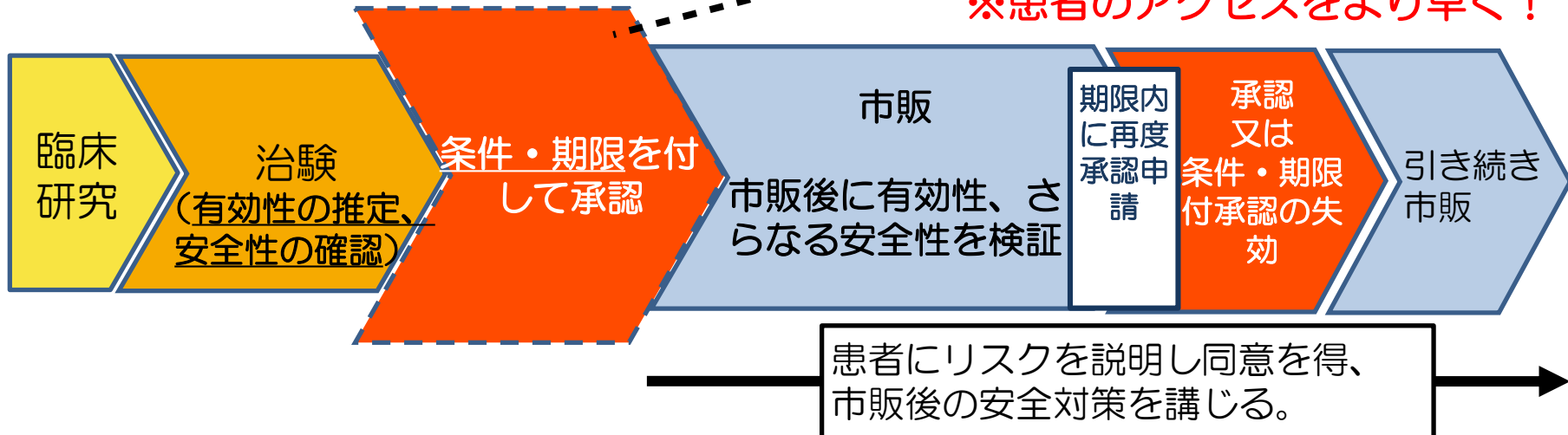
再生医療等製品の条件・期限付承認制度の導入

＜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・動物の細胞や遺伝子を用いることから、不均質となるため、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

【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】



- 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。

新しい規制の下での3品目の新規承認

販売名	テムセルHS注	ハートシート	ジェイス
製造販売業者	JCRファーマ株式会社	テルモ株式会社	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
類別	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体性幹細胞加工製品	ヒト体細胞加工製品
一般的名称	ヒト(同種)骨髄由来 間葉系幹細胞	ヒト(自己)骨格筋由来 細胞シート	ヒト(自己)表皮由来細胞シート
効能、効果又は性能	造血幹細胞移植後の 急性移植片対宿主病	下記の基準のすべてを満たす 、薬物治療や侵襲的治療を含む 標準治療で効果不十分な虚 血性心疾患による重症心不全 の治療 ＜対象とする心不全の状態＞ ・NYHA心機能分類がⅢ又は Ⅳ度 ・安静時における左室駆出率 が35%以下	表皮細胞シートは先天性巨大 色素性母斑を切除した後の創 部に適用し、創を閉鎖すること を目的とする
条件及び期限付承認	非該当	該当	非該当
製造販売承認申請日	平成26年9月26日	平成26年10月30日	平成28年1月29日
承認日		平成27年9月18日	平成28年9月29日

効能追加

ハートシート

テルモ

Aキット

Bキット

副構成体




骨格筋容器




血清分離器具類

凍結保存細胞の製造フロー

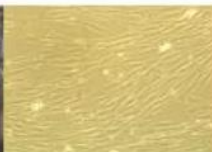
受入 → 洗浄 → 分離 → 初代培養 → 継代培養 → 洗浄 → 充填・施栓 → 凍結保存 → 規格試験 → 包装・表示 → 出荷



分離工程



培養工程



骨格筋芽細胞

主構成体



凍結保存細胞

副構成体




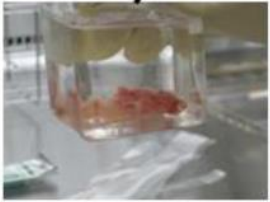
シート調製器具類



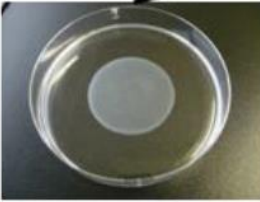
培地類





医療機関

骨格筋採取、血清採取



シート調製

移植

大腿四頭筋から生検により、細胞を採取

中央社会保険医療協議会 総会(第313回 H.27.11.18)資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104129.html>

テムセルHS注



http://www.jcrpharm.co.jp/news/20151126_3991

ジェイス（自己培養表皮製品）：先天性巨大色素母斑の効能



切除部位が大きいので、皮弁を作成するために皮下にエキスパンダーを埋め込む等の長期の準備を要する。四肢などはエキスパンダーは難しいことが多く、植皮になるが、十分な採皮部を確保するためにエキスパンダーが用いられる。ジェイスによって、小さな採皮で短期間での手術治療が可能となった。

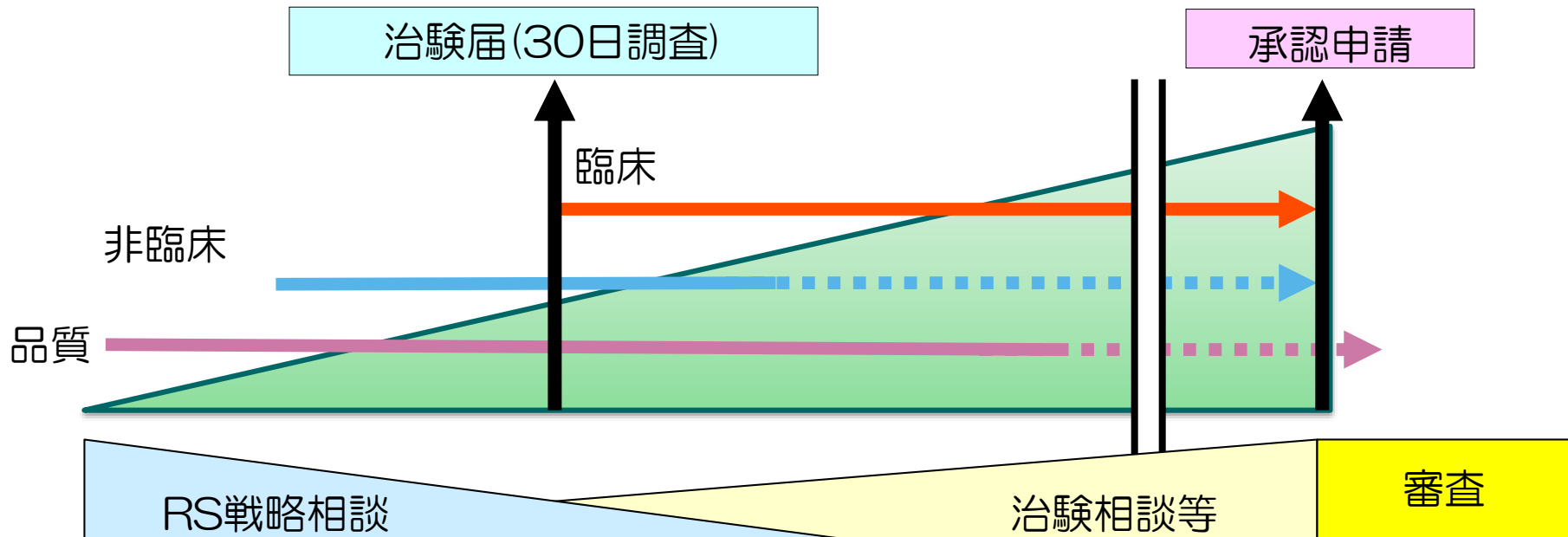
Arneja, J-S, et al.
Journal of Craniofacial Surgery. 16:886-893, 2005.



Medscape.com

承認申請までの流れとPMDA

リスクとベネフィットの良好なバランスを示すことができるデータの取得が必要



非臨床：適切な動物で、投与量や投与方法の妥当性と安全性を確認

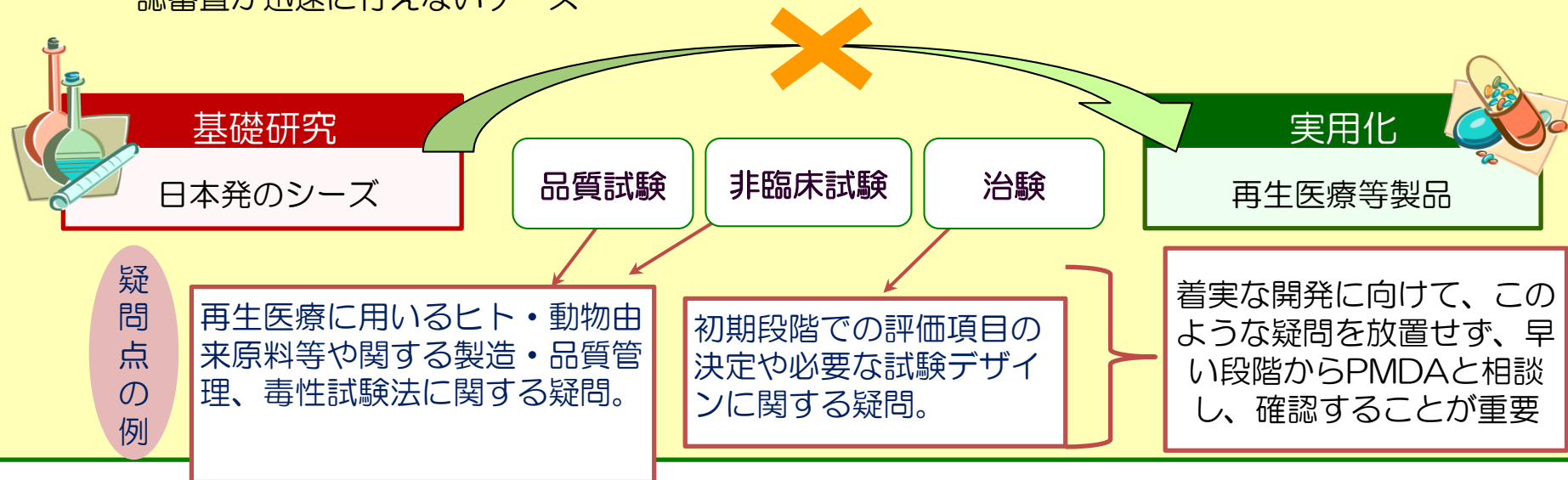
品質：安全な材料、感染性因子、不純物、安全性と性能を発揮するのに必要な規格

レギュラトリーサイエンス戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象に、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、平成23年7月1日より（確認申請を廃止）薬事戦略相談が開始。平成29年4月1日より、相談事業の充実を測るため、レギュラトリーサイエンス戦略相談と改称して実施。

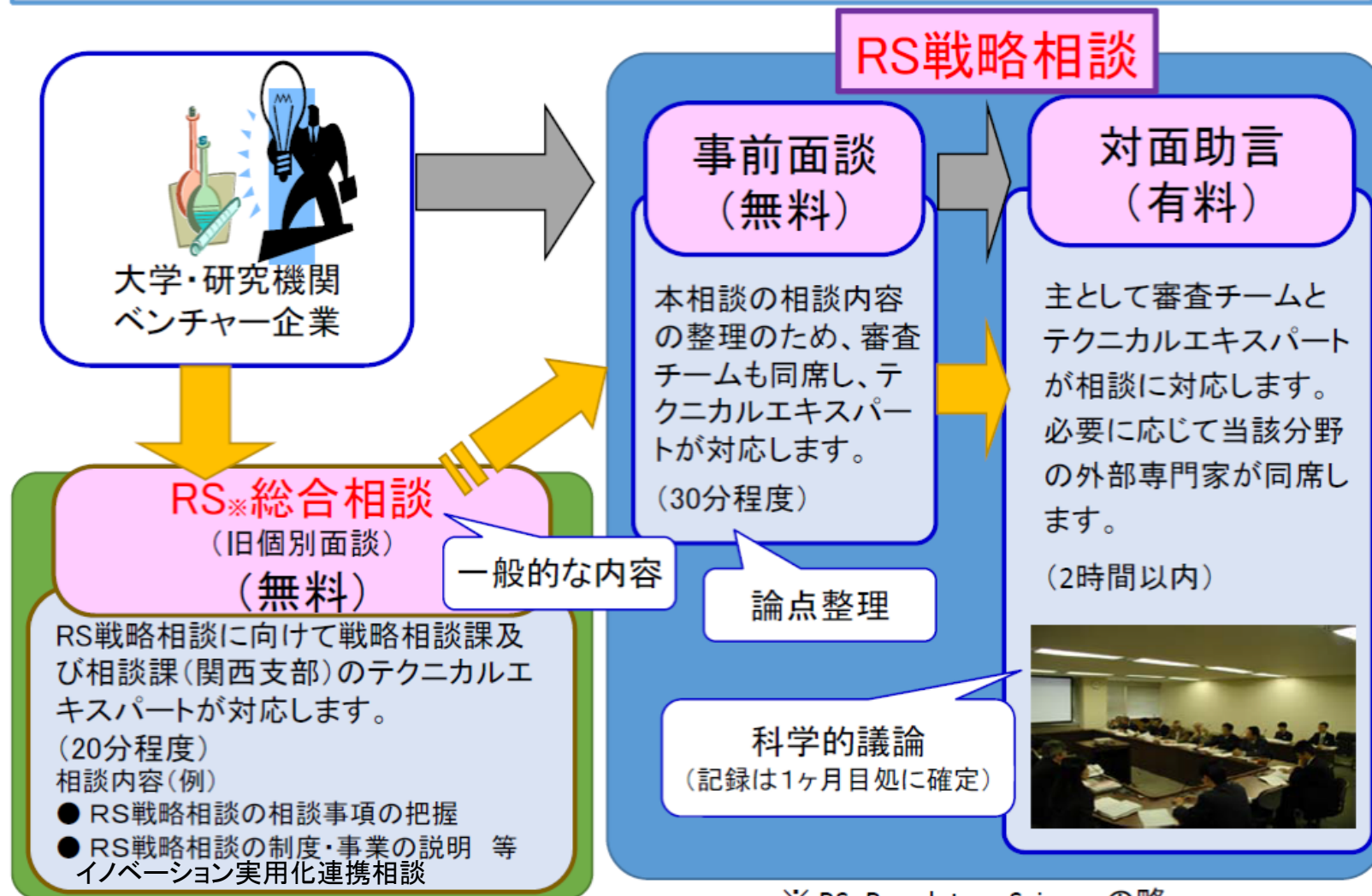
※平成25年10月1日より、PMDA関西支部（大阪市）及びPMDA薬事戦略相談連携センター（神戸市）においても実施。

- 基礎研究の実用化に向け様々な課題があり、課題解決に向けPMDAとの早期からの相談が重要
- 例えば、
 - ⑩ 品質の試験や毒性試験等を適切に実施していない場合、治験実施が出来なくなるというケース
 - ⑩ 品質、安全性、有効性の評価方法が確立していない場合、開発者等で検討した評価方法のまま治験等を実施しても、品質、安全性、有効性が十分に確保ができていないことから、承認審査が迅速に行えないケース



RS総合相談、事前面談、対面助言

RS戦略相談の概要



※ RS: Regulatory Scienceの略

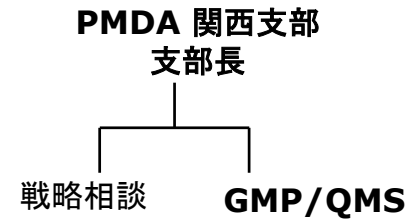
RS総合相談、事前面談、対面助言

PMDA 関西支部

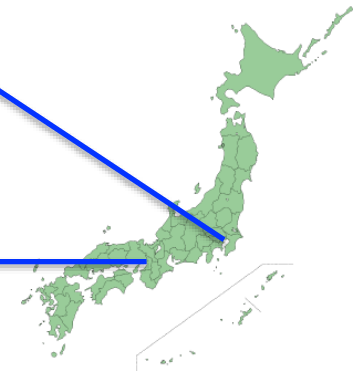
グランフロント大阪 オフィスタワーB 12F (JR 大阪駅から徒歩5分)
2013年10月より戦略相談業務開始。
2014年4月より品質管理調査業務開始。
対面助言等のためのTV会議室2016年6月供用開始。



PMDA (Tokyo)



PMDA Kansai (Osaka)



アカデミアやスタートアップ企業は会議室利用料が無料

2017年11月から

RS戦略相談の例

品質及び安全性に係る
相談は、1回の手数料で
何度でも相談可能

対面助言1回目

事前面談

対面助言2回目

事前面談

非臨床安全性について
一般毒性試験
造腫瘍性

ヒト・動物由来原材料
について

対面助言3回目

工程内管理、中間・最
終製品の品質について

事前面談

事前面談

対面助言4回目

治験実施計画
(POC試験まで)

治験届



① 事前面談 （再生医療等製品事前面談）

対面助言を円滑に進めるため、事前に相談項目の整理等を行うもの。

② 対面助言

データに基づき科学的な判断を行うもの。相談内容毎に複数の相談メニューがある。

開発における懸念事項、疑問点について当局と共有することが可能。

まずは、事前面談をご利用ください。

再生医療等製品の承認審査情報

審査報告書・申請資料概要

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0002.html>



このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 承認審査業務(申請、審査等) > 承認情報 > 再生医療等製品 > 審査報告書・申請資料概要

審査関連業務
審査関連業務の概要
相談業務
治験関連業務
承認審査業務(申請、審査等)
申請等手続き
審査等について
承認情報
医療用医薬品
一般用医薬品・要指導

審査報告書・申請資料概要

承認された再生医療等製品の審査報告書、申請資料概要を以下の一覧にて公表しています。

承認審査情報の一覧

販売名	承認取得者名	一般的名称	審査報告書	申請資料概要	承認年度
ジェイス	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ヒト(自己)表皮由来細胞シート	表示	表示	平成28年度
テムセルHS注	JCRファーマ(株)	ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞	表示	表示	平成27年度
ハートシート	テルモ(株)	ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート	表示	表示	平成27年度

再生医療等製品の開発の留意点を発出

PMDAで実施しているヒト細胞加工製品の対面助言や審査における経験を踏まえ、対面助言等での頻出の相談事項を抽出し、その助言内容をより一般化し、医薬品・医療機器とは大きく異なった特徴を有する品質管理、非臨床安全性評価の現時点での考え方、臨床試験における留意点を紹介。

事務連絡
平成 28 年 6 月 27 日

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

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について

標記について、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、別紙のとおり報告がありましたので、今後の業務の参考とするよう、貴管下関係業者に対し御周知願います。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html>

再生医療等製品の開発の技術ガイダンス(目次)

1. はじめに	2
2. 品質	3
2.1. 原料等の適格性	3
2.2. 規格及び試験方法、並びに工程内管理試験	6
2.3. 安定性試験	9
2.4. 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験について	9
2.5. ベリフィケーションについて	11
3. 非臨床安全性試験	12
3.1. 一般毒性試験	12
3.2. 造腫瘍性試験について	14
3.3. 非細胞成分の安全性評価	17
3.4. 製造工程由来不純物の安全性評価	17
4. 臨床試験	18
4.1. 基本的考え方	18
4.2. 対象集団及び試験デザイン	18
4.3. 用法及び用量	20
4.4. 有効性評価について	20
4.5. 安全性評価について	21
4.6. その他の留意事項	22
5. 文献	23

昨年パブコメ実施の再生医療等製品に関するガイダンス（案）

e-Govヘルプ | お問い合わせ | サイトマップ | AA 文字サイズ | +大きく | 元に戻す | -小さく

電子申請 | 行政手続案内検索 | パブリックコメント | FAQ よくあるご質問

了案件 > 意見募集終了案件詳細

パブリックコメント: 意見募集終了案件詳細

※これらの案件については、すでに意見募集は終了していますので、意見・情報の提出はできません。

厚生 / 薬事

■ ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点(案)に関する意見の募集について

案件番号	495170151
定めようとする命令等の題名	ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関する留意点
根拠法令項	-
行政手続法に基づく手続であるか否か	行政手続法に基づく手続
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 電話:03-3595-2419 (内線4215)

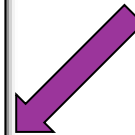
案の公示日	2017年08月29日	意見・情報受付開始日	2017年08月29日	意見提出が30日未済の場合その理由	意切
-------	-------------	------------	-------------	-------------------	----

関連情報

意見公募要領(提出先を含む)、命令等の案

- 御意見の募集について PDF
- 別添(ガイドライン案) PDF

造腫瘍性試験等に関するガイダンス



遺伝子治療用製品等の指針



■ 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(改正案)に関するご意見の募集について

案件番号	495170176
定めようとする命令等の題名	遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針(改正案)
根拠法令項	-
行政手続法に基づく手続であるか否か	任意の意見募集
問合せ先 (所管府省・部局名等)	厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課 電話:03-3595-2419 内線番号:2788

案の公示日	2017年09月19日	意見・情報受付開始日	2017年09月19日	意見・情報受付締切日	2017年10月03日
-------	-------------	------------	-------------	------------	-------------

意見提出が30日未済の場合その理由

法令等でパブリックコメントを義務づけられているものではなく、任意で広く意見を募集するため。

関連情報

意見公募要領(提出先を含む)、命令等の案

- ご意見の募集について PDF
- 別添(指針改正案) PDF

先駆けパッケージ戦略

世界に先駆けて革新的医薬品・医療機器等の実用化を促進

基礎・応用研究
非臨床試験

臨床研究・治験

審査・薬事承認

保険
適用

企業活動
の基盤・
環境整備

国際展開

各ステージへの支援により開発を加速化

世界に先駆けて、有効な治療法がなく、命に関わる疾患等（希少がん、難病等重篤な疾患）に対し、**革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本発で早期に実用化すべく、基礎研究から臨床研究・治験、審査・安全対策、保険適用、国際展開までを一環として支援する戦略パッケージを推進。**

PMDAの体制強化

（相談・審査・安全対策等の体制強化と質の向上）

レギュラトリーサイエンスの推進

（最先端技術の評価手法の開発やガイドラインの作成等）

先駆けパッケージ戦略－重点施策

先駆け審査指定制度

画期的な治療方法の一刻も早い実用化が求められている疾患等については、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の早期導入が望まれていることを踏まえ、これらを世界に先駆けて日本発で早期に実用化すべく、関連施策を総動員し、日本での開発を促進する。

未承認薬迅速実用化スキーム(未承認薬等会議の対象範囲の拡大)

未承認薬・適応外薬検討会議の対象を一定の要件を満たす欧米未承認薬にまで拡大し、企業に対して開発要請を行うことで、世界に先駆けての重篤・致命的疾患治療薬の実用化を加速する。

先駆け審査指定制度の試行的実施

第1回 平成27年7月1日

第2回 平成28年10月3日

第3回 平成29年10月5日

薬生機審発 1005 第1号
平成 29 年 10 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品の
先駆け審査指定制度の試行的実施（第三回）について

指定基準(第3回)

以下4つのすべての要件を満たすこと

1. **治療法／診断法の画期性**:再生医療等製品にあつては新規作用機序を有すること
2. **対象疾患の重篤性**:生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく症状(社会生活が困難な状態)が継続している疾患
3. **対象疾患に係る極めて高い有効性**:既存の治療法／診断法がない、若しくは既存の治療法／診断法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれる、又は、著しい安全性の向上が見込まれること
4. **世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思**
(同時申請も含む)

先駆け審査指定制度内容

承認取得までの期間の短縮に関するもの

1. 優先相談（ 2カ月 → 1カ月 ）
相談者との事前のやりとりを迅速に行い、資料提出から治験相談までの期間を短縮
2. 事前評価の充実（ 実質的な審査の前倒し ）
事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める
3. 優先審査（ 12カ月 → 6カ月 ）
総審査期間の目標を、6カ月に

その他開発促進に関する取組み

4. 審査パートナー制度（ PMDA版コンシェルジュ ）
承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンシェルジュとして設置。
5. 製造販売後の安全対策充実（ 再審査期間の延長 ）

再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目

(平成28年2月10日、平成29年2月28日及び平成30年3月27日指定)

品目名	対象疾患	申請者（シーズ元）
STR01 (自家骨髄間葉系幹細胞)	脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善	ニプロ株式会社 (札幌医科大学 本望 修教授)
G47Δ (制限増殖型遺伝子組換え単 純ヘルペスウイルス1型)	悪性脳腫瘍(神経膠腫)	第一三共株式会社 (東京大学 藤堂教授)
JRM-001 (自家心臓内幹細胞)	小児先天性心疾患(機能的単心室症)患者に実施する外 科的修復術後の心機能改善	株式会社日本再生医療 (岡山大学 王英正教授)
CLS2702C/D (自己口腔粘膜由来食道細胞 シート)	食道がんにおける広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD) 後の狭窄の抑制及び再上皮化までの日数の短縮	株式会社セルシード (東京女子医科大学 岡野光夫特任教授)
非自己ヒトiPS細胞由来ドーパミ ン神経前駆細胞	パーキンソン病	大日本住友製薬株式会社 (京都大学 高橋淳教授)
ヒト(同種)成人骨髄由来多能 性前駆細胞	脳梗塞急性期(発症後18~36時間)	株式会社ヘリオス (米国アサーシス社)
TBI-1301, NY-ESO-1 抗原受 容体発現自己T細胞	滑膜肉腫	タカラバイオ株式会社 (三重大学 珠玖教授)
AVXS-101, SMN1遺伝子を発 現するアデノ随伴ウイルスベ クター	脊髄性筋萎縮症	AveXis Inc (Nationwide Children's Hospital, OH, USA)
CLBS12, 自己末梢血由来 CD34+ 幹細胞	重症下肢虚血	Galadrius Biosciences Inc

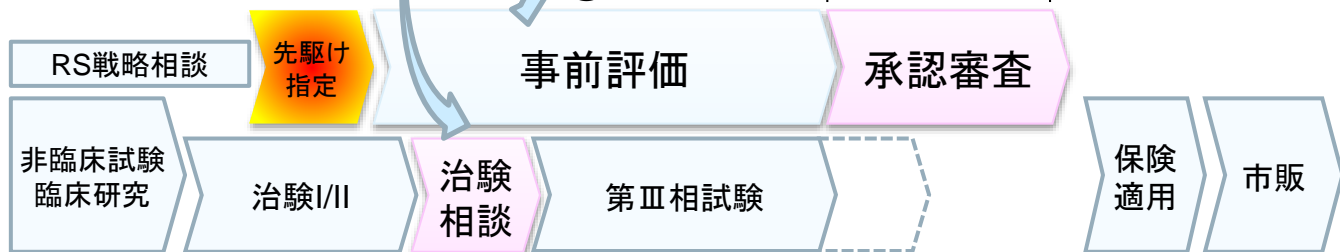
先駆け審査指定制度による期間短縮のイメージ

【通常の承認審査の場合】



① 優先相談

【先駆け指定を受ける場合】



革新的医薬品等の
早期実用化

② 事前評価

③ 優先審査

④ 審査パートナー制度

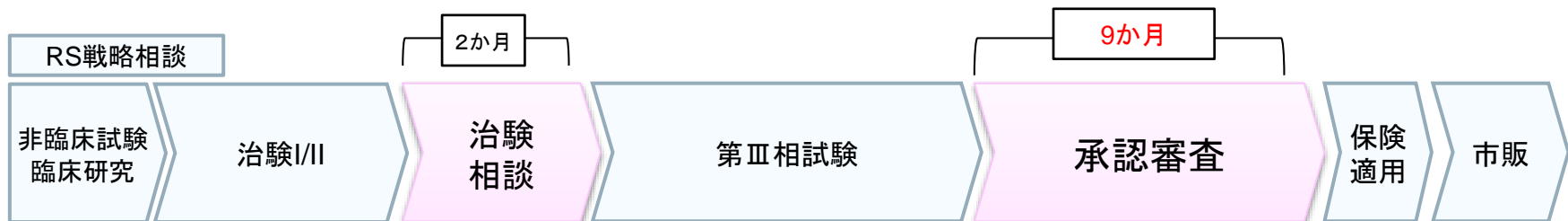
1か月

※場合によっては第Ⅲ相試験の結果の承認申請後の提出を認める

⑤ 製造販売後の安全対策充実(再審査期間等)

(参考)

【優先審査の場合】



日米欧での早期承認の取り組みの比較

医薬品等へのアクセスを促進するために早期承認の枠組みがあります

Each agency has similar approaches to accommodate patient access

Type	US	EU	JAPAN
Orphan (希少疾病)	Priority Review Orphan Designation	Accelerated review Orphan Designation	Priority review Orphan Designation
Conditional (条件付)	Accelerated approval for serious or life- threatening illnesses	Conditional MA MA under exceptional circumstances	Approval for Oncology drug, Orphan drug Conditional & Time-limited approval for RM
Priority (優先審査)	Break through therapy & Fast Track designation (Rolling submission)	PRIME Pilot Project on Adaptive path (Rolling submission)	SAKIGAKE-Forerunner Review Assignment (Rolling submission)

RMAT

日米欧での早期承認の取り組みの比較

医薬品等へのアクセスを促進するために早期承認の枠組みがあります

Each agency has similar approaches to accommodate patient access

Type	US	EU	JAPAN
Orphan	<p>When drugs are designated as “breakthroughs” by the government’s expert medicines agency and then described as “game-changers,” “miracles,” and “cures” in the popular press, the public may reasonably expect them to provide a cure or to dramatically improve how patients feel, function, or survive. Influential legislators, senior FDA officials, and others have contributed to such expectations by explaining that the designation is intended to be applied to drugs that “knock your socks off,” or that are “homerun[s],” “quantum leaps,” or even “curative” and “lifesaving.” Yet the designation does not in fact require drugs to be curative, or even dramatically better than existing alternatives.</p> <p>「大げさな期待を抱かせる名前だが、実際には既存治療を大きく改善するものとは限らない」</p> <p>The FDA Breakthrough-Drug Designation – Four Years of Experience J. Darrow, J. Avorn, and A. Kesselheim. <i>New England Journal of Medicine</i>. 375:1444-1453, 2018</p>		
Controlled			
Prioritized			

再生医療等製品の適正使用にあたり 医療現場が対応する事項

● なぜ説明と同意が必要？

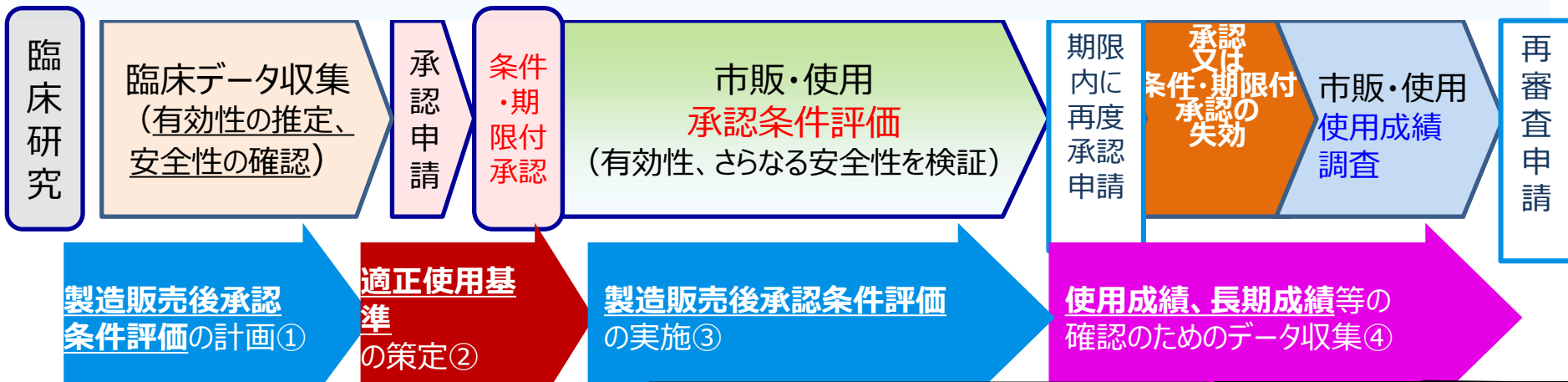
- 再生医療等製品は生きた細胞・組織やウイルス等を扱うことや製造工程で多様なヒト・動物由来材料等を使用するため、
 - 製品の適用により既知や未知の感染症等に罹患する可能性があること。
 - アレルギー反応を惹起する可能性があること。
 - 腫瘍形成やがん化の可能性があること。
- 再生医療等製品は比較的新しい科学技術を応用した技術であり、まだリスクに関する知見の蓄積が少ないこと。
- 条件及び期限付承認の場合は「有効性が推定」レベルのエビデンスであることも。

● 製造販売後承認条件評価（条件及び期限付承認）

事前に定められた有効性等の仮説を評価するために、
製造販売後に実施。

再生医療等製品 条件・期限付承認の望ましい開発像

- 再生医療等製品条件期限付承認制度 **均質でない**再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、**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。製品の**不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等**を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。



①③製造販売後承認条件評価

- 開発段階で、関連する学会と連携の上で、**製造販売後承認条件評価**（市販後のデータ収集・評価など）を計画し、製造販売後のリスク分析に関する資料として申請資料に添付。
- 製造販売後承認条件評価を適切に実施することを前提として、**安全性、有効性等を確認し**、条件及び期限を付して承認。
- 製造販売後承認条件評価を**承認条件**とすることで、その実施を担保。

②適正使用基準

- 申請段階で、関連する学会と連携の上で、**適正使用基準**（実施医、実施施設、対象患者等の要件等）の策定を行う。
- 治験の段階から市販後の製品の適正使用方法策について、学会と連携を図る。
- 市販後の適正使用のための検査項目については、製造販売後承認条件評価基本計画に記載することで、実施目的を明確化。

④使用成績調査

市販後データについては、学会が構築するレジストリーにより収集し、再審査データとして利活用。

関連する学会との連携（イメージ）

開発者



JSRM

A学会
B学会
C学会

レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用。

*CSV(Computerized System Validation)対応

再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会

検討会の取りまとめ(平成26年7月)

○患者登録システムの目的と意義

- 再生医療等製品は、比較的限られた有効性等の情報に基づき上市されることになるため、着実に市販後の情報を収集・評価することが必要。それを支える公的基盤として重要。
- 基本的な目的は、市販後の使用状況や患者の予後等のデータを収集し、迅速な安全対策や新たな製品開発等を通して、医療の向上に役立てられることにある。

○患者登録システムの登録範囲・期間

- 対象となる患者の範囲としては、医薬品医療機器等法に基づく再生医療等製品が施用された患者とする(改正法施行後に承認された製品)。
- 条件・期限付承認の段階から再審査期間又はそれに準ずる期間、基本的に全例登録とすることが適当。

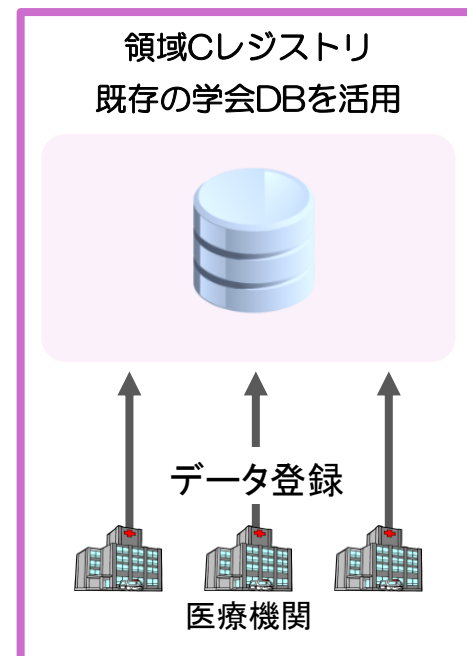
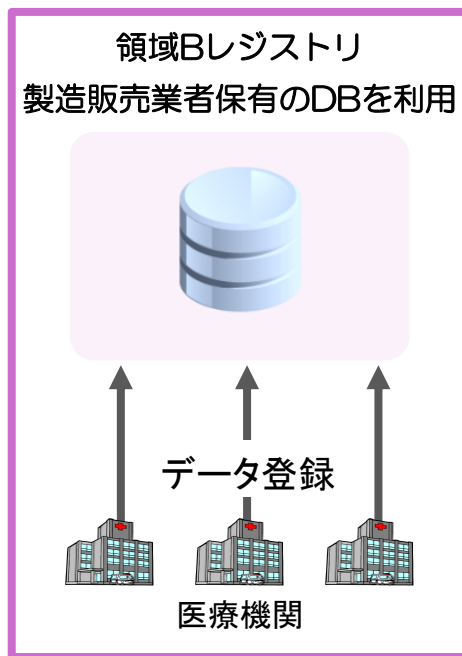
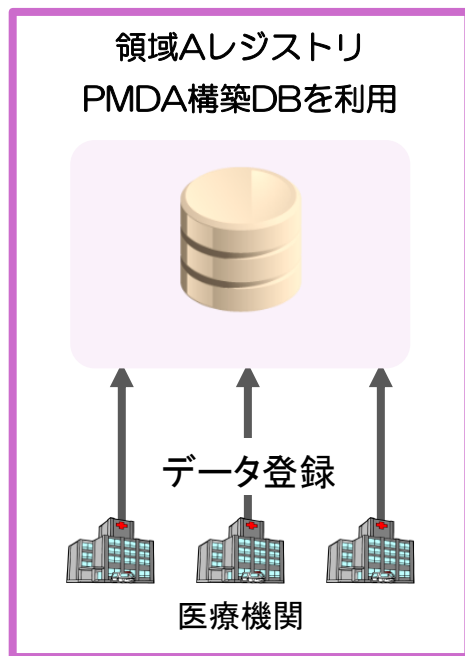
○患者登録システムの構築・運営

- 当面は、厚生労働省が負担してPMDAを運営主体として構築することが適当。
- 登録システムの具体的な内容・運営等については、運営主体であるPMDAにおいて、関係する学会や企業、厚生労働省等が参画する運営委員会を設置し、検討を行った上で決定することを基本とする。

「再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会・体内埋植型医療機器患者登録システムの在り方に関する検討会 報告書」より

再生医療等製品患者登録システムの実施パターン

再生医療等製品患者登録システム



PMDAによるシステム構築後、日本再生医療学会が受託、同学会が運営する**NRMDBシステム**の一部として、稼働に向けて準備中

例：ハートシート、ジェイス（母斑）

例：テムセルHS注

・再生医療等製品患者登録システムとは...？

- 再生医療等製品を使用した患者からのデータ収集の仕組みの全体像をいう。
- 市販後の製品使用環境を踏まえて使用するDBは、**製品毎、あるいは診療領域毎に設置される分科会**において行政・関連学会・製造販売業者の合意の基に決定

国際的な規制の協調: Regulatory Convergence

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

医薬品規制調和国際会議

International Medical Devices Regulators Forum

国際医療機器規制当局フォーラム

International Pharmaceuticals Regulators Program (IPRP)

IPRF(2013-2017) → IPRP(2018-)

Cell Therapy Working Group — 細胞治療ワーキンググループ

Gene Therapy Working Group — 遺伝子治療ワーキンググループ

それぞれ13の地域/国の規制当局担当者が隔月で電話会議を行って情報交換をしている他、開発における留意点を示す文書を作成中:

“Nature and Duration of Patient Follow-up after Administration of a Cell Therapy Product” 細胞治療製品の投与を受けた患者の長期観察について

第12回薬事規制当局サミット (Kyoto, 2017)

1. イノベーション

再生医療等製品の国際調和活動

既存の国際的な枠組み (WHO、ICH、IPRF) を活用し、再生医療等製品の国際的な規制調和を進める。

ご質問をどうぞ

