



平成26年6月12日

平成26年度第1回PMDA科学委員会CPC専門部会

# 再生医療・細胞治療に関する国内規制動向

国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子細胞医薬部  
佐藤 陽治

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  
および厚生労働省の現在の公式な見解では必ずしもありません

# “再生医療”と“細胞治療”

## “再生医療”

[European Science Foundationの定義]

- 加齢、疾病、損傷、または先天的障害により組織・器官が失った機能を修復ないし置換することを目的に、機能的かつ生きている組織を作り出すプロセス

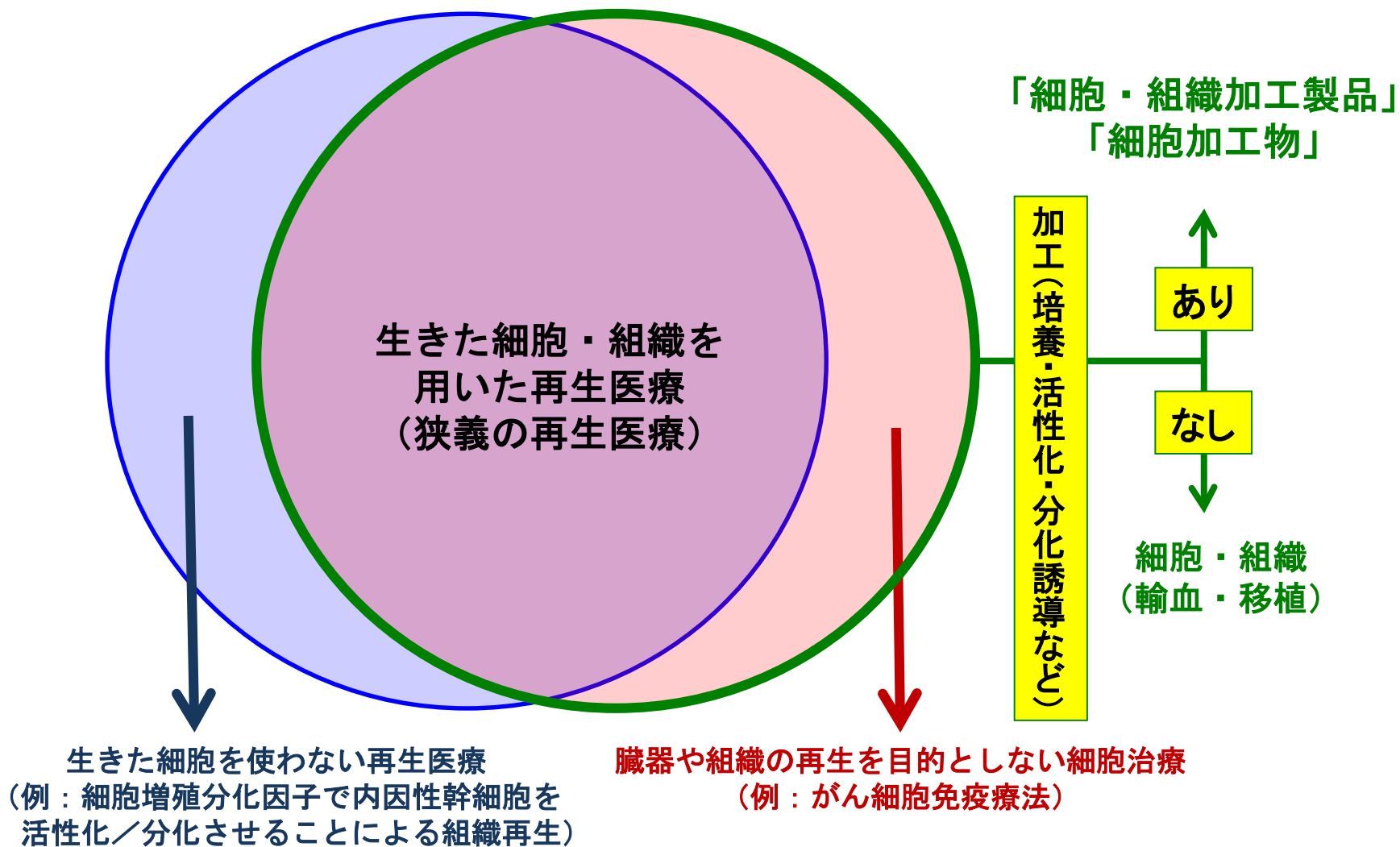
## “細胞治療”

[FDAの定義]

- 体外で加工または改変された自己由来、同種由来または異種由来の細胞を投与することによってヒトの疾病または損傷を予防、処置、治療ないし緩和すること

再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy



# 閣議決定



## 1. 第4期科学技術基本計画(H23.8)

### ライフイノベーションの推進

「iPS細胞、ES細胞、体性幹細胞等の体内及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」

### ライフイノベーション推進のためのシステム改革

「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」

## 2. 科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦(H25.6)

### 国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現

成果目標:「身体・臓器機能の代替・補完を目的とした再生医療製品の薬事承認数の増加」

## 3. 日本再興戦略(H25.6)

「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」

「各種ガイドラインの策定により、再生医療製品、医療機器を含め革新的な製品の開発・評価方法を確立」

# 関連法の成立



## 1. 再生医療推進法(H25.5)

- 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

## 2. 医薬品医療機器等法(改正薬事法)(H25.11)

- 新カテゴリー「再生医療等製品」の創設
- 再生医療等製品の条件及び期限付製造販売承認制度導入

## 3. 再生医療等安全確保法(H25.11)

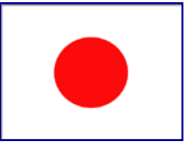
- 医師・歯科医師、細胞加工を「特定細胞加工物製造業者」に委託可能に
- 再生医療等提供計画を厚生労働大臣等に提出=国による監視

## 4. 健康・医療戦略推進法(H26.5)

- 「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」

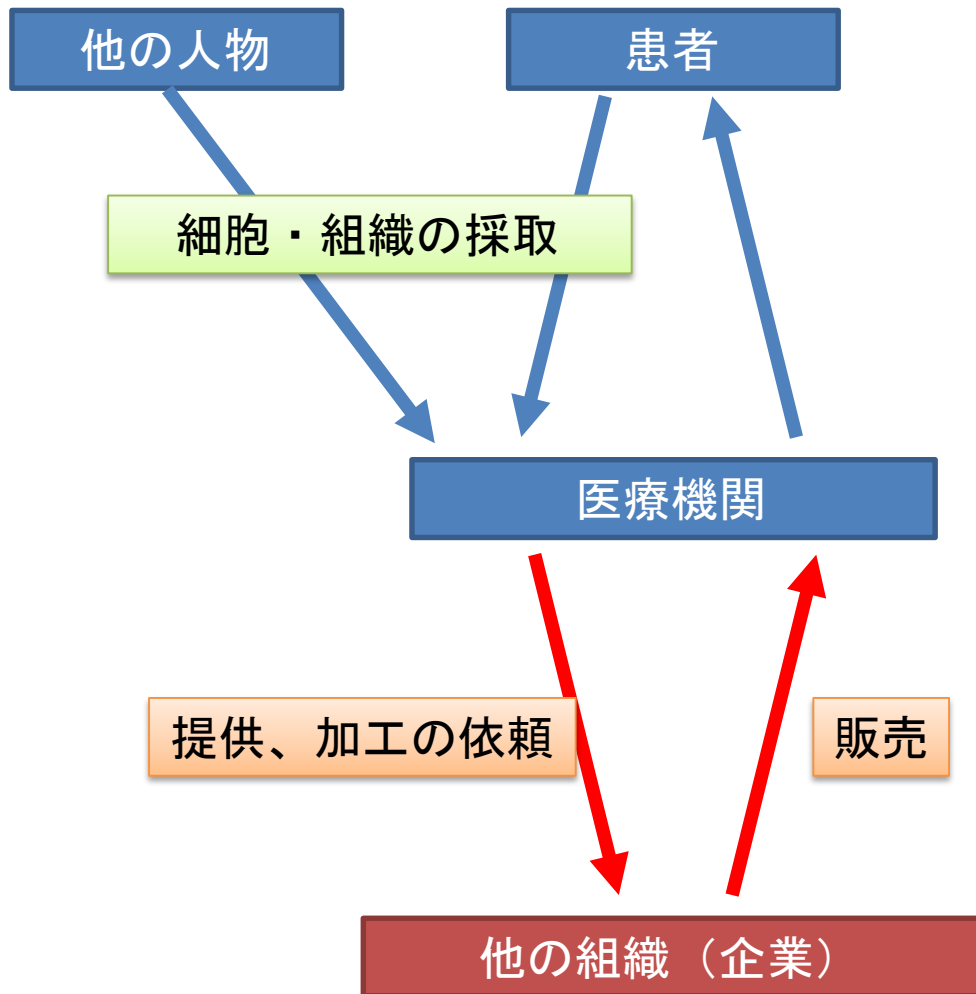
## 5. 日本医療研究開発機構法(H26.5)

- 医療分野の研究開発・環境整備の助成等の業務の一本化



# 薬事法の改正

# 再生医療・細胞治療と薬事法の関係



「日経バイオビジネス」(2005.8月号) から改変

治療を行う医師が自ら調製したヒト組織・細胞を、自らの患者に使用する場合  
= 「医療行為」・「臨床研究」  
= 薬事法の規制対象外

ヒト細胞・組織の培養、活性化、遺伝子導入などの加工  
= 医薬品・医療機器の製造行為  
= 薬事法の規制の対象 (H26.6現在)  
“細胞・組織加工製品 (再生医療等製品)”

# 薬事法の改正（平成25年11月）

## 1. 新しい法律名

「薬事法」

⇒「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」（“医薬品医療機器等法”，“改正薬事法”）

## 2. 新しい製品カテゴリー

「医薬品」「医療機器」

⇒「医薬品」「医療機器」「再生医療等製品」

## 3. 新しい審査制度（再生医療等製品の一部）

⇒条件・期限付製造販売承認（安全性確認＆有効性推定）



# 医薬品医療機器等法(改正薬事法)における 「再生医療等製品」の定義

## 第二条の9

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

「細胞・組織加工製品」「再生医療製品」

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

「組織工学製品」

ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防

「細胞治療薬」

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

「遺伝子治療薬」「遺伝子治療製品」

再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy

薬事法の改正  
(平成25年11月)

遺伝子治療製品

細胞・組織加工製品

再生医療等製品

生きた細胞・組織を用いた再生医療  
(狭義の再生医療)

加工(培養・活性化・分化誘導など)

あり

なし

細胞・組織  
(輸血・移植)

生きた細胞を使わない再生医療  
(例：細胞増殖分化因子で内因性幹細胞を  
活性化／分化させることによる組織再生)

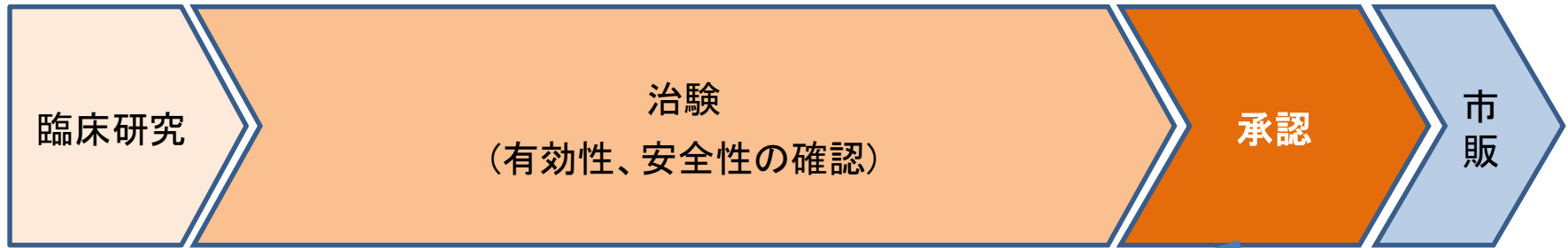
臓器や組織の再生を目的としない細胞治療  
(例：がん細胞免疫療法)

# 薬事トラックにおける再生医療等製品の新しい製造販売承認制度

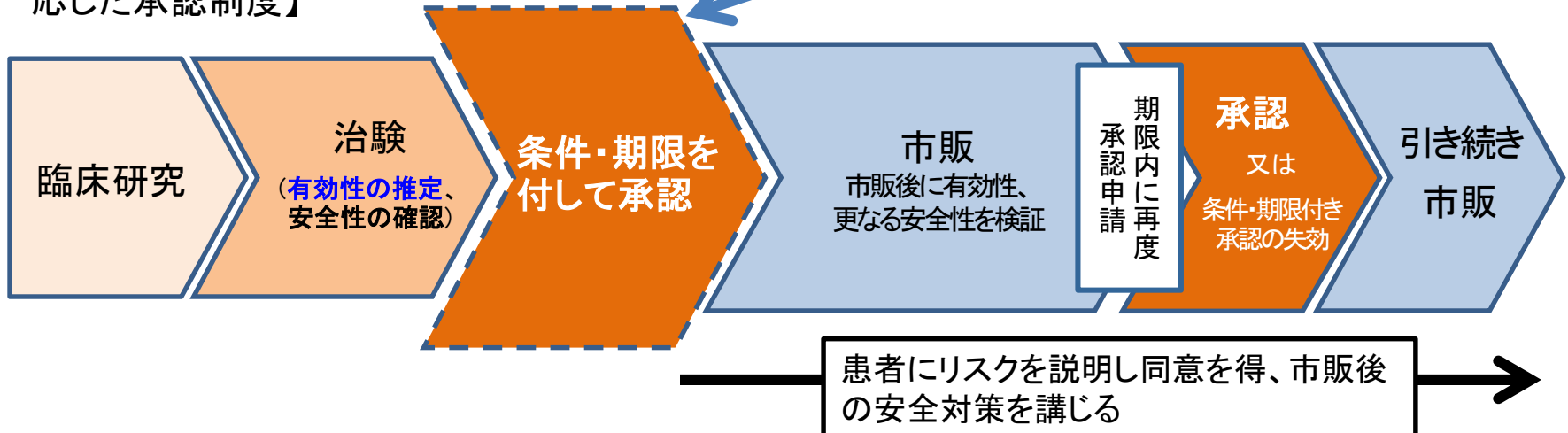
## 従来の大きな問題点:

- ヒトの細胞を用いることから品質に化合物のような均質性を求められない
  - 投与する医師の技術は経験／慣れとともに上昇することが多い
- ⇒ ⇒ ⇒ 有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を要する

## 【従来までの道筋】



## 【再生医療等製品の早期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することが可能

# 医薬品医療機器等法における「基準」

## 1. 「基準」(Standard)

保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準(第42条)

「放射線医薬品基準」、「生物学的製剤基準」、「生物由来原料基準」、「血液型判定用抗体基準」、「薬事法第42条第1項の規定により厚生労働大臣が定める体外診断用医薬品の基準」、「日本薬局方外医薬品規格」、「日本薬局方外生薬規格」、「医薬品添加物規格」、「体外診断用医薬品原料規格」など

## 2. 「基準」(Good Practice)

薬事法上の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

「GMP省令」「QMS省令」「GLP省令」「GCP省令」「治験薬GMP」など

# 策定/改訂が必要な主な基準・指針等(私見)

## 1. 生物由来原料基準

改訂もしくは「再生医療等製品原料基準」の策定

## 2. GCTP (Good Cell/Tissue Practice) ...細胞・組織の取扱い & 製造管理基準

医薬発第1314号(平成12年12月26日)

別添1「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」への肉付け  
↑

細胞・組織を取り扱う際の基本的要件

細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性確保の方策

細胞・組織の取扱いに関する科学的及び倫理的妥当性確保の方策

## 3. その他のGxPsに関連する通知

GMP ...医薬品等の製造所における品質管理及び製造管理の基準

GCP ...医薬品等の臨床試験実施基準

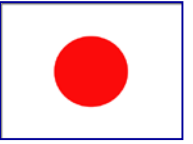
GLP ...非臨床安全性試験実施基準

GVP ...製造販売後調査及・試験実施基準

GPSP ...製造販売後安全管理基準

GQP ...医薬品等の製造及び品質管理の基準 など

## 4. 治験届、不具合報告、医療機関報告、添付文書記等に関する通知等



# 再生医療安全確保法

# 再生医療安全確保法の概要

## 趣 旨

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。

## 法案の内容

### 1. 再生医療等の分類

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1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種:iPS細胞等、第2種:体性幹細胞等、第3種:体細胞等。

### 2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 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。一定期間の実施制限期間を設け、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。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 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。
- 第3種再生医療等 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。  
※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。  
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

### 3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

### 4. 特定細胞加工物の製造の許可等

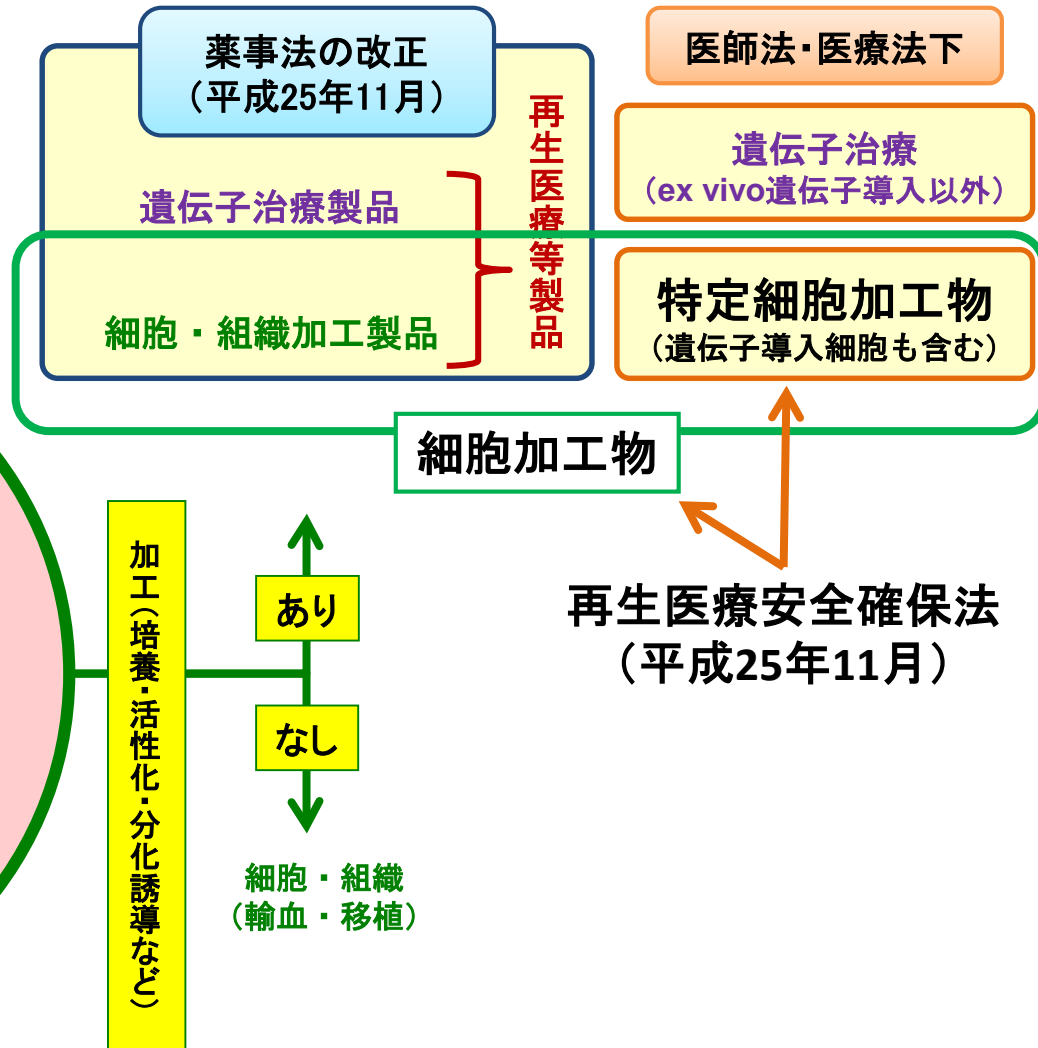
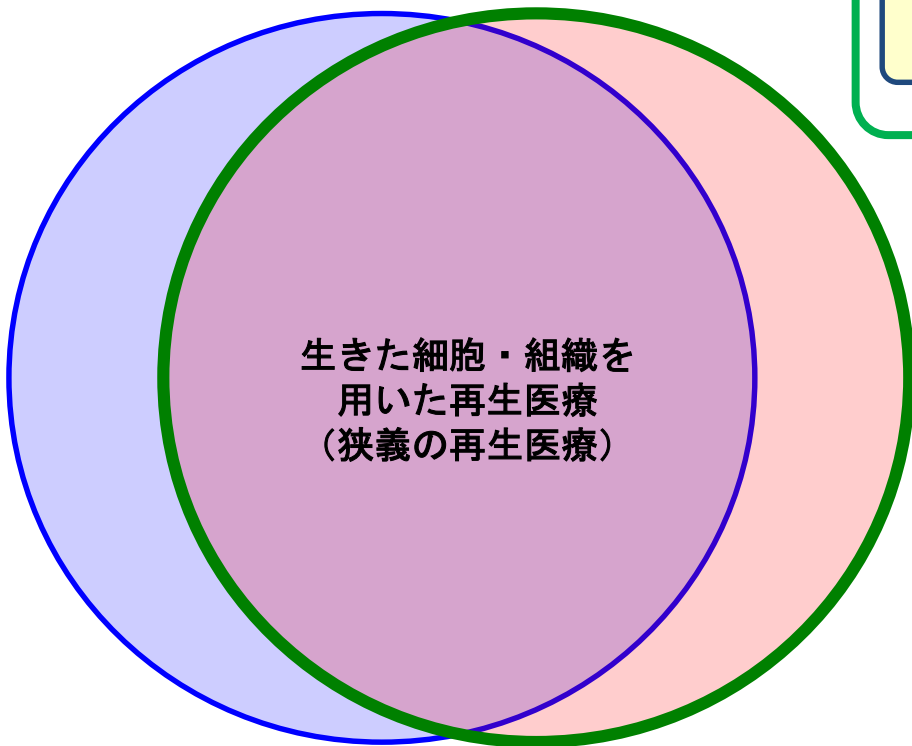
- 特定細胞加工物の製造を許可制(医療機関等の場合には届出)とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

## 施行期日

薬事法等の一部を改正する法律の施行の日(公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日)

再生医療  
regenerative medicine

細胞治療  
cell therapy





# 再生医療安全確保法の概要

## 趣 旨

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。

## 法案の内容

### 1. 再生医療等の分類

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1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働省令で定めるが、以下の例を想定。第1種:iPS細胞等、第2種:体性幹細胞等、第3種:体細胞等。

### 2. 再生医療等の提供に係る手続

- 第1種再生医療等 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。一定期間の実施制限期間を設け、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。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
- 第2種再生医療等 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。
- 第3種再生医療等 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。  
※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。  
※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

### 3. 適正な提供のための措置等

- インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
- 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
- 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
- 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

### 4. 特定細胞加工物の製造の許可等

- 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出をした者に委託しなければならないこととする。

## 施行期日

薬事法等の一部を改正する法律の施行の日(公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める日)

# わが国の再生医療の現状

- 再生医療の特性を踏まえ、迅速に実用化を進めるルールが必要。
- 臨床研究から自由診療まで多様なものが混在する中、良質な再生医療の研究開発が進むよう、再生医療の安全面のルール化が課題。(山中教授はじめ、再生医療学会もルール化を強く要請)

## 自由診療 (ルール無し)

民間クリニック等で、脂肪幹細胞を用いる豊胸術やがんに対する細胞免疫療法などを実施。

自由診療のため、どのような治療が行われているか実態が不明。

幹細胞投与後の死亡事例や、無規制の日本へ海外から幹細胞を持ち込んで多数投与などの事例がある。

## 臨床研究 (ガイドライン)

大学病院等で、病気の解明や治療法開発を目的とし、幹細胞を投与する研究を実施。

厚労省のガイドライン(大臣告示。法的根拠無し)に基づき、厚労大臣の審査を受けて実施。

臨床開発段階のもの: 90件

【臨床研究中: 84件】

体性幹及びiPS細胞(H25.7現在)

\*ES細胞は国内未実施(海外4件)

\*iPS細胞は国内1件、海外では未実施

## 製造販売 (薬事法)

製品としての販売を目的として2件承認

【薬事承認された製品: 2件】

- ・自家培養表皮(H19承認)
- ・自家培養軟骨(H24承認)

【治験中: 6件】

製品としての販売を目的としてヒトを対象に実施する(臨床)試験(H25.7現在)

例: 虚血性心筋症に対する心筋シートを用いた治療(テルモ)

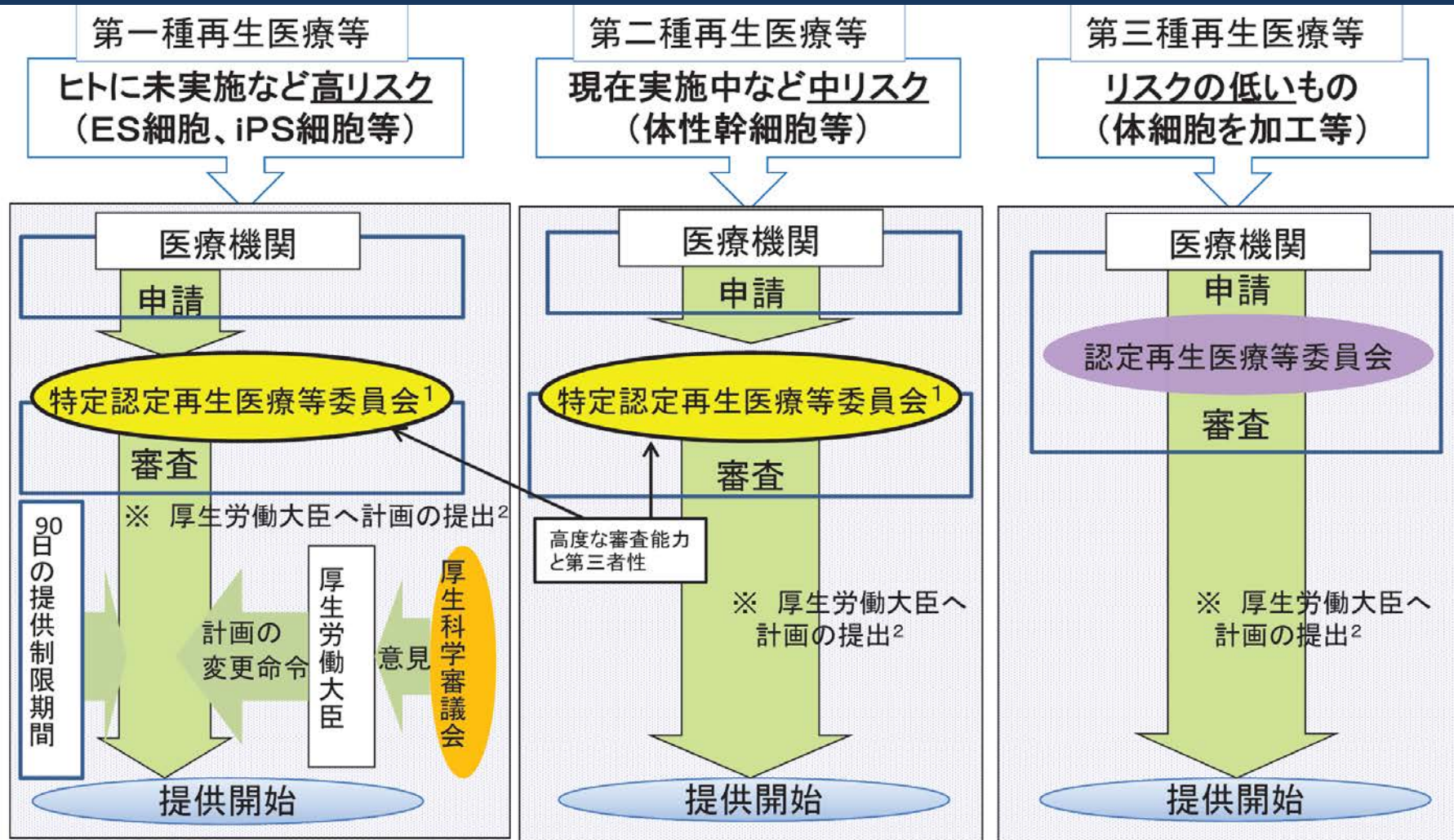
# 対象となる医療の範囲

		細胞を用いる		細胞を用いない	
		治療目的の医療	治療目的でない医療	治療目的の医療	治療目的でない医療
臓器・組織の再生を目的とするかどうか	目的とする	<p>&lt;幹細胞を使用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・iPS細胞</li> <li>・ES細胞</li> <li>・体性幹細胞</li> </ul> <p>を使用するヒト幹指针对象研究</p> <p>&lt;幹細胞以外の細胞を加工し使用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・自家培養表皮(ジェイス<sup>®</sup>)</li> <li>・自家培養軟骨(ジャック<sup>®</sup>)</li> </ul>	<p>&lt;幹細胞を使用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・脂肪幹細胞による豊胸手術</li> </ul>	<p>&lt;増殖因子、サイトカイン等の液性因子&gt;</p> <p>①薬事承認されているもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質ステロイド</li> <li>・顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)</li> </ul> <p>②薬事承認されていないもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血管内皮細胞増殖因子(VEGF)</li> <li>・濃厚血小板血漿</li> <li>・幹細胞培養液 など</li> </ul> <p>&lt;細胞外基質や人工物等の足場&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒアルロン酸、コラーゲン など</li> </ul> <p>&lt;外科的手技を用いた組織の修復&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・外科的縫合</li> <li>・人工大腿骨頭</li> <li>・レーシック</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シリコンバッグ等を用いた豊胸手術</li> <li>・ヒアルロン酸等を用いたしわ取り</li> </ul>
	目的としない	<p>&lt;幹細胞を使用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・間葉系幹細胞を使用するGVHD(移植片対宿主病)に対する治療薬</li> </ul> <p>&lt;幹細胞以外の細胞を加工し使用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リンパ球活性化療法</li> <li>・樹状細胞療法</li> </ul>	—	<p>&lt;通常医薬品による疾病の治療&gt;(大多数のもの)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・降圧薬</li> <li>・抗血糖薬</li> <li>.....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・二重まぶたの手術</li> </ul>

※臓器・組織の再生を目的とするかどうかであって、実際に再生するかどうかは実施前には不明なものも含む。

【参考】 薬事法改正案における再生医療等製品には、患者から取り出した細胞に体外で遺伝子を導入(加工)し、体内に戻すケースと同様に、患者の体内で細胞に遺伝子を導入するケースを含む。

# リスクに応じた再生医療等提供の手続き



(注1)「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手續を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

# 第一種、第二種、第三種の指定イメージ

リスク要因	安全性確保対策の必要度	【参考】	現時点における分類のイメージ(一例)	
		(リンパ球)	(脂肪幹細胞)	(iPS細胞、ES細胞)
①投与細胞のリスク要因 (原材料・調製過程・最終細胞調製品における新規性、純度、均質性、恒常性、安定性等)	高 (第一種再生医療等技術)	・ <u>遺伝子導入リンパ球</u> を用いた各種がん治療(新規性が高い、最終細胞調製品の均質性が低い、自家移植)	・ <u>自己脂肪幹細胞</u> を用いた腎疾患治療(新規性が極めて高い、自家移植、non-homologous use)	・ <u>iPS細胞/ES細胞由来製品</u> を用いた再生医療等(新規性が極めて高い)
	中 (第二種再生医療等技術)		・ <u>自己脂肪幹細胞</u> を用いた豊胸術、再建術(自家移植、homologous use)	
	低 (第三種再生医療等技術)	・ <u>活性化リンパ球</u> を用いた従来の各種癌治療(実施経験多い、自家移植)		

○リスク要因①②を総合的に考慮し、安全性確保対策の必要度を高・中・低に分類する。

○上記の考え方を前提として、個別の医療の具体的なリスクの分類は、厚生科学審議会により審議し、予め定める。

○リスクは科学技術の進歩により変わりうるため厚生科学審議会の意見を踏まえ不断の見直しを行う。

# 再生医療安全確保法と改正薬事法の関係

## 臨床研究・自由診療

### 再生医療等安全性確保法

医療として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、細胞を培養・加工する施設の基準等を規定し、安全性等を確保。

## 再生医療等製品

### 薬事法

再生医療等製品の製造所の基準等を規定し、再生医療製品の有効性、安全性を確保。

※ 本法律案に基づき医師の責任の下で実施される細胞の培養・加工の委託については、薬事法の適用外。

企業の工場等  
※許可を受けた施設

医療機関  
※届出した施設

企業の工場等  
※許可を受けた施設

細胞の入手

加工・保存

委託

加工・保存

採取

加工・保存

実施(移植)

承認された  
製品の購入

対象範囲  
再生医療法

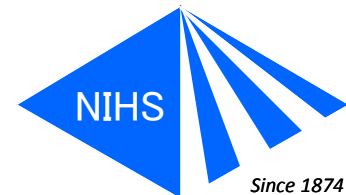
薬事法

# Contact Information

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部

E-mail: [yoji@nihs.go.jp](mailto:yoji@nihs.go.jp)



「多能性幹細胞安全情報サイト」

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/index.html>

twitter  @secpscell

