ひと、くらし、
みらいのために

厚生労働省における再生医療等製品レギュレーションを巡る話題

平成２９年１０月１７日（火）

第2回再生医療産学官連携シンポジウム

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

中　井　　清　人

今日の話題

1. 再生医療レギュレーションと状況
   A）先進技術製品の評価
   B）先駆け審査指定制度
2. 患者レジストリーの活用（＋α）
3. 再生医療等製品　条件・期限付承認の望ましい開発（関係者コンセンサス）
4. その他

我が国の再生医療にかかるレギュレーションとその状況

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
【議員立法】平成25年5月10日公布

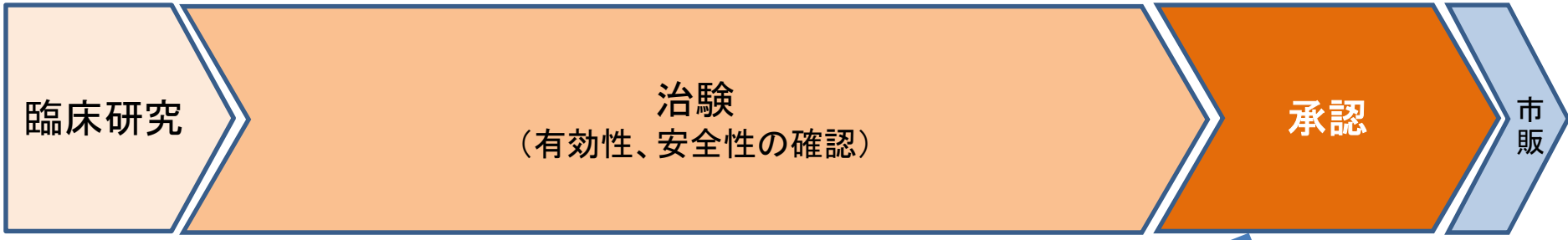
再生医療の迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進に関する基本的な方針

	再生医療等安全性確保法	製造販売 薬事法改正法
	【平成25年11月27日公布】 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。	【平成25年11月27日公布】 再生医療の実用化に対応できるよう、　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。
迅速性	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	再生医療等製品の特性に応じた早期承認制度の導入
安全性	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	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
	安全な再生医療を迅速かつ円滑に	**多くの製品を、より早く**

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）

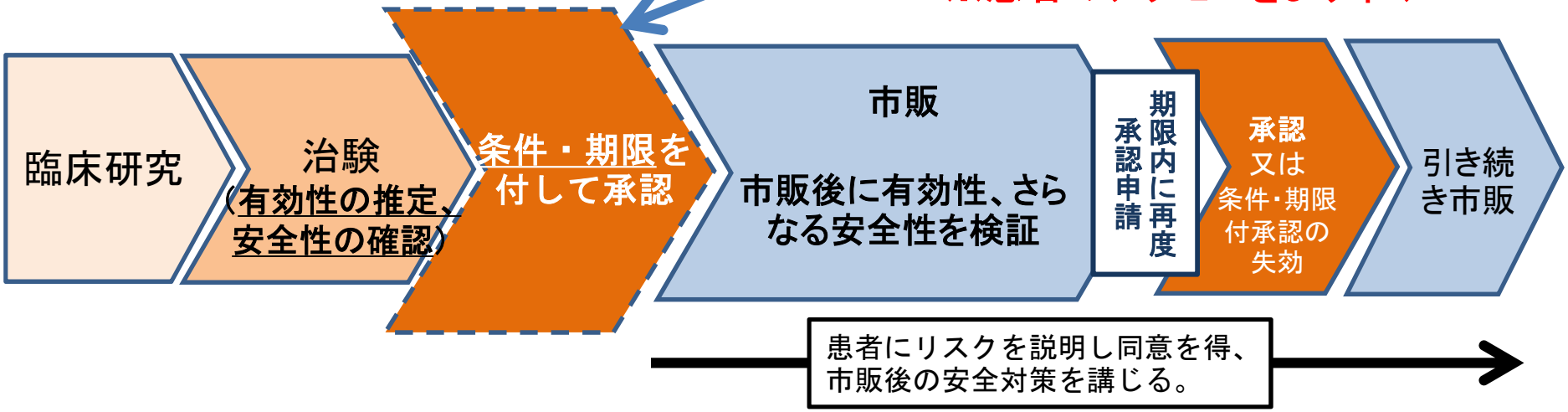
＜再生医療等製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
人の細胞を用いることから、個人差を反映して**品質が不均一**となるため、有効性を確認するための**データの収集・評価に長時間を要する**。

【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】

※患者のアクセスをより早く！



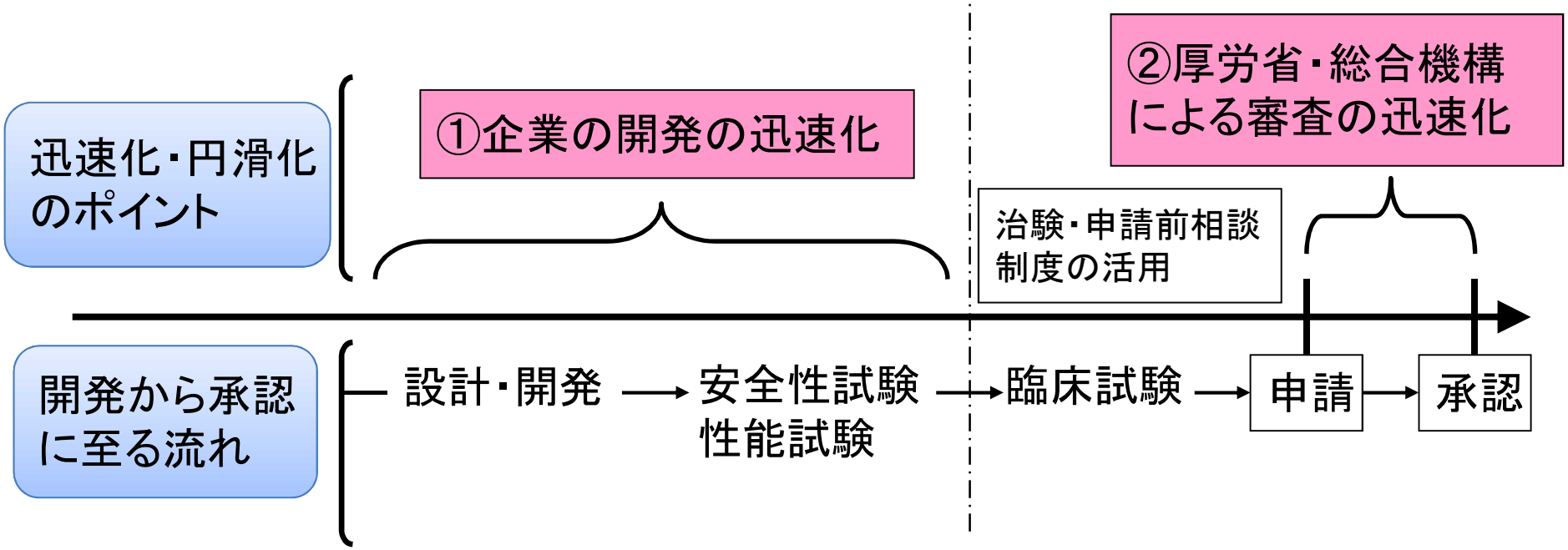
・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より**短期間で有効性を推定**。
・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

先進技術製品の評価

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標

（目的）

IT、バイオテクノロジーなど多様な最先端の技術を用いた医療機器・再生医療等製品を医療の場に迅速に提供するため、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評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、**製品開発の効率化**及び**承認審査の迅速化**を図る。



これまでに公表した評価指標　1／2

分野	評価指標名称	医療機器審査管理室長通知名
体内埋め込み型能動型機器	次世代型高機能人工心臓の臨床評価	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
重症下肢虚血	重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
テーラーメイド医療用診断機器	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
	RNAプロファイリングに基づく診断装置	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
ナビゲーション医療	骨折整復支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	関節手術支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
	患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜上皮細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜内皮細胞シート	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
	関節軟骨再生	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	歯周組織治療用細胞シート	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
	同種iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	鼻軟骨再生	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
	ヒト 軟骨細胞 又は体性幹加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
	ヒト（同種）iPS（様）細胞 加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号

これまでに公表した評価指標　２／２

分野	評価指標名称	医療機器審査管理室長通知名
神経機能修飾装置／活動機能回復装置	神経機能修飾装置	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	活動機能回復装置	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
体内埋め込み型材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	整形外科用カスタムメイド人工股関節	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	整形外科用カスタムメイド人工膝関節	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
	可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
コンピュータ診断支援装置	コンピュータ診断支援装置	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
心臓カテーテルアブレーション	心臓カテーテルアブレーション装置	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
ステント	生体吸収性血管ステント	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号

次世代医療機器評価指標の公開：
（パブリックコメント、薬事・食品衛生審議会の報告を経て、各都道府県衛生主幹部（局）長等あて通知）
http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/index.html

先駆け審査指定制度

先駆け審査指定制度

「日本再興戦略」改訂2014（平成26年６月24日）に基づき、世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、**世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定**し、**各種支援による早期の実用化（例えば、医薬品・医療機器では通常の半分の6ヶ月間で承認）**を目指す**「先駆け審査指定制度」**を創設。

指定基準

1. **治療方法／診断方法の画期性**：原則として、医療機器では新規原理、体外診断用医薬品では新規原理／新規測定項目、再生医療等製品では新規作用機序を有するもの（新医療機器等）
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／診断法がない又は既存の治療法／診断法に比べて大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）
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。）

指定制度の内容

：承認取得までの期間の短縮に関するもの　：その他開発促進に関する取組

①優先相談
〔　２か月　→　１か月　〕
○　優先対面助言。随時募集対応とすることで事実上1ヶ月で実施。

②事前評価の充実
〔　実質的な審査の前倒し　〕
○　事前の相談制度を活用。

③優先審査
〔　１２か月　→　６か月　〕
○　審査、QMS／GCTP調査、信頼性調査のスケジュールを厳密に管理することで、総審査期間の目標を６か月に。

④審査パートナー制度
〔　PMDA版コンシェルジュ　〕
○　専任の担当部長級職員をコンシェルジュとして指定。節目毎に進捗確認の面会、督促指示等を行い、必要な部署との連絡調整を行うことにより、円滑な開発を促進する。

⑤製造販売後の安全対策充実
〔　使用成績評価期間／再審査期間　〕
○　法律の範囲内で合理的に設定。

再生医療等製品の先駆け審査指定品目

第1回：平成28年2月10日付で指定

品目	概要	申請者	備考
STR01 （自家骨髄由来幹細胞）	脊髄損傷に伴う神経症候・機能障害の改善	ニプロ（株）	・アカデミア発シーズ（札幌医科大・本望教授）
G47Δ （遺伝子組換えヘルペスウイルス）	悪性脳腫瘍 （神経膠腫）	第一三共（株）	・アカデミア発シーズ（東大医科研・藤堂教授）
自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患の心機能改善	（株）日本再生医療	・アカデミア発シーズ（岡山大再生医療部・王教授）

第2回：平成29年2月28日付で指定

品目	概要	申請者	備考
口腔粘膜由来食道細胞シート （患者自身の口腔粘膜から採取した上皮細胞から培養した細胞シート）	食道がん手術後の広範囲創傷部位に移植することにより、術後狭窄の抑制効果および再上皮化までの日数短縮を目的とする。	（株）セルシード	• アカデミア発シーズ （女子医大・岡野教授） • JST、内閣府FIRSTの研究費等で支援
非自己iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞	パーキンソン病患者に細胞を移植し、細胞から分泌・補充されるドパミンによりパーキンソン病の神経症候の改善を行う。	大日本住友製薬（株）	• アカデミア発シーズ （京大CiRA・高橋教授） • 厚労省、文科省、JSTの研究費、経産省のAMED研究費等で支援
ヒト（同種）成人骨髄由来多能性前駆細胞	ドナーの骨髄から採取し増殖させた成人接着性幹細胞を投与することにより、急性期（発症後18～36時間）の脳梗塞患者の治療を行う	（株）ヘリオス	・海外において米国アサシス社が開発を行っているが、世界に先駆けて日本で承認を取得するべく、（株）ヘリオスが国内で臨床試験を実施中。

我が国における開発状況

再生医療等製品の開発状況

開発状況が公表されている製品の例

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
既承認				
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ジェイス（自家培養表皮）	重症熱傷※1、先天性巨大色素性母斑※2	東邦大医療センター大森病院・石河教授	※1平成19年10月29日承認 ※2平成28年9月29日承認（適応追加）
	ジャック（自家培養軟骨）	膝関節軟骨損傷		平成24年7月27日承認
JCRファーマ株式会社	テムセル（同種間葉系幹細胞）	急性GVHD		平成27年9月18日承認
テルモ株式会社	ハートシート（自己骨格筋芽細胞由来細胞シート）	重症心不全	大阪大学・澤教授	平成27年9月18日承認
未承認（再生医療）				
ニプロ株式会社	自己間葉系幹細胞／STR01	脊髄損傷、脳梗塞	札幌医科大学・本望教授、山下教授	先駆け審査指定品目
株式会社日本再生医療	自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患の心機能改善	岡山大学・王教授	先駆け審査指定品目
株式会社セルシード	口腔粘膜由来食道細胞シート	表在性食道癌の術後創傷	東京女子医科大学・岡野教授	先駆け審査指定品目
大日本住友製薬株式会社	非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞	パーキンソン病	京都大学CiRA高橋教授	先駆け審査指定品目
株式会社ヘリオス	ヒト（同種）成人骨髄由来多能性前駆細胞	急性期（発症後18～36時間）の脳梗塞		先駆け審査指定品目
サンバイオ株式会社	ヒト体性幹細胞加工製品／SB623	外傷性脳損傷		
タカラバイオ株式会社	MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球/TBI-1201	固形癌	三重大学・珠玖教授	
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	自家培養角膜上皮／EYE-01M	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学・西田教授	

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
未承認（再生医療）				
富士ソフト株式会社	自己細胞再生軟骨	口唇口蓋裂	東京大学・高戸教授、星教授	
タカラバイオ株式会社	NY-ESO-1・siTCR遺伝子治療／TBI-1301	滑膜肉腫	三重大学・珠玖教授	
ノバルティスファーマ株式会社	キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法／CTL019	B細胞性急性リンパ芽球性白血病		
Caladrius Biosciences, Inc.	CD34細胞治療／CLBS12	重症虚血肢		
ヤンセンファーマ株式会社	臍帯組織由来細胞／CNTO2476	加齢黄斑変性		
テラファーマ株式会社	樹状細胞ワクチン／TLP0-001	膵癌	和歌山医大 山上教授	
タカラバイオ株式会社	キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法／TBI-1501	B細胞性急性リンパ芽球性白血病		
イシンファーマ株式会社	ヒト（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞シート／ISN001	表皮水疱症		
Transwell Biotech Co., Ltd.	線維芽細胞前駆細胞／TWB-103	分層採皮創		
ロート製薬株式会社	他家脂肪組織由来幹細胞／ADR-001	肝硬変	新潟大学・寺井教授	
株式会社ツーセル	同種滑膜間葉系幹細胞／gMSC1		広島大学・加藤教授	

開発企業	品目	対象疾患	関係者	備考
未承認（遺伝子治療）				
第一三共株式会社	遺伝子組換えヘルペスウイルス／G47Δ	悪性脳腫瘍（神経膠腫）	東京大学医科学研究所・藤堂教授	先駆け審査指定品目
アステラス製薬株式会社	プラスミドDNA／ASP4070	スギ花粉症		
アンジェスMG株式会社	HGF 遺伝子治療薬／MG0001	慢性動脈閉塞症	大阪大学・森下教授	
株式会社アイロムグループ	塩基性繊維芽細胞増殖因子治療薬／DVC1-0101	閉塞性動脈硬化症	九州大学・前原教授	
タカラバイオ株式会社	腫瘍溶解性ウイルスHF10／TBI-1401	固形がん		
杏林製薬株式会社	REIC/Dkk-3遺伝子治療用製剤／Ad-SGE-REIC	固形がん	岡山大学・公文教授	
株式会社 ウィック・バイオテック・ファーマ	サバイビン反応性増殖型アデノウイルスベクター／Surv.m-CRA-1	固形がん	鹿児島大学小戝教授	
アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社	腫瘍融解性ウイルス／AMG 678	悪性黒色腫		
オンコリスバイオファーマ株式会社	テロメライシン／OBP-301	固形がん		

患者レジストリーの活用

承認審査におけるレジストリアウトカムの利用例

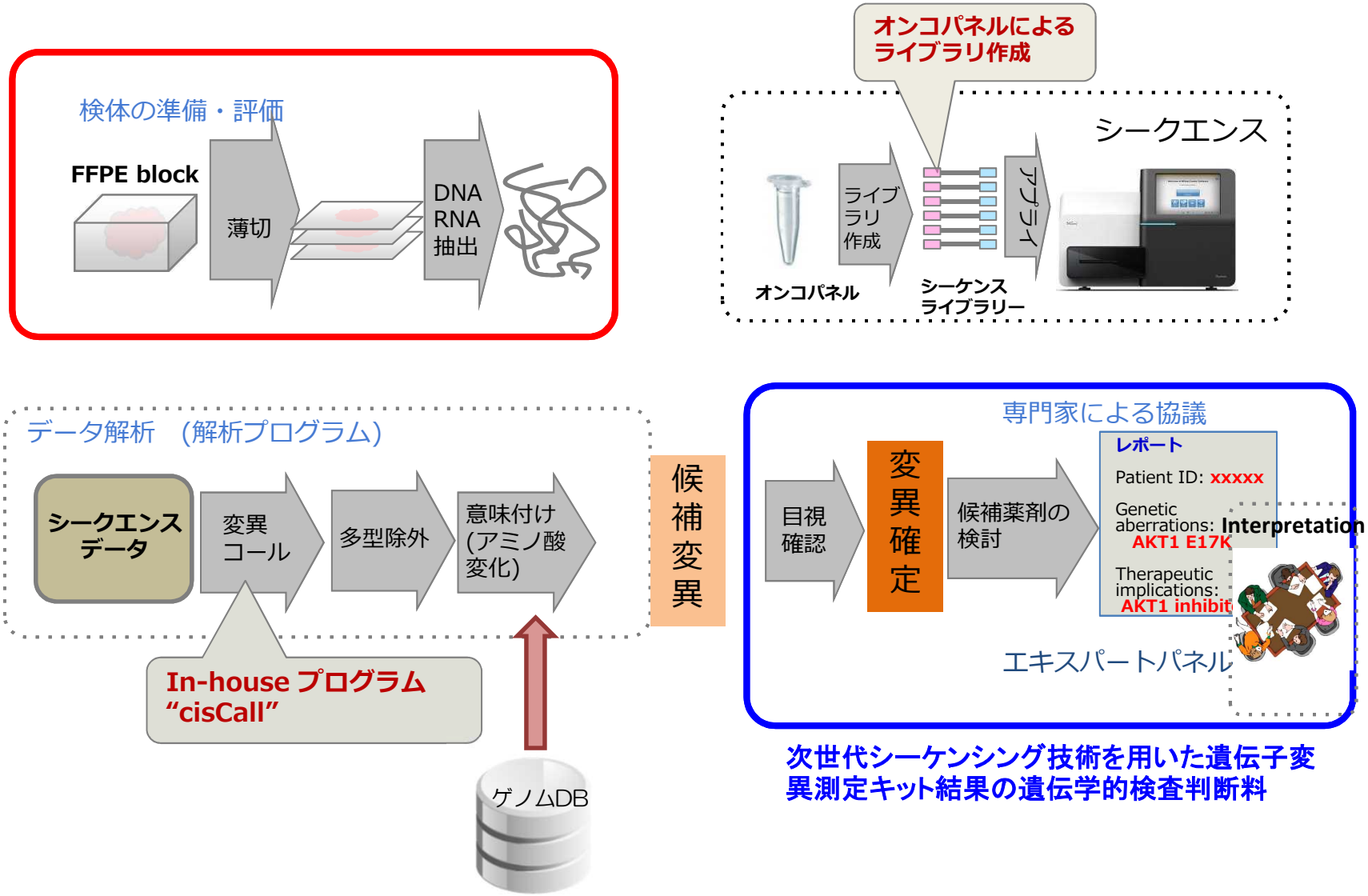
- da Vinci サージカルシステム
  （MVP・ASDの適応追加）

米国胸部外科学会（STS）National Databaseからの
従来法による成績との比較

- SATAKE・HotBalloonカテーテル
  （発作性心房細動治療のための高周波アブレーションカテ）

日本不整脈学会（JHRS）the Japanese catheter ablation
registry of atrial fibrillation (J-CARAF)からの従来法による
成績との比較

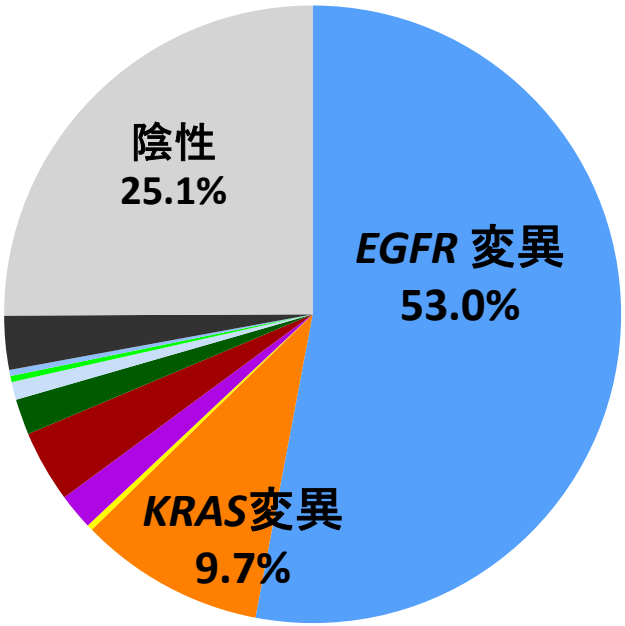
次世代シークエンス技術に基づいたテンプレートDNA/RNA調製試薬による遺伝子変異測定キットを用いた個別化医療の推進



次世代シーケンシング技術を用いた遺伝子変異測定キット結果の遺伝学的検査判断料

多遺伝子検査の必要性

相互排他的に起きるがん遺伝子変異産物に対する阻害薬が存在、もしくは開発中
→ 逐一の個別検査では、時間がかかり、検査試料が枯渇する。



BRAF 変異0.3%	*ROS1* 融合 0.9%
HER2 変異 1.9%	*NRG1* 融合 0.3%
ALK 融合 3.8%	*BRAF* 融合0.3%
RET 融合 1.9%	*MET* エクソン14スキッピング 2.8%

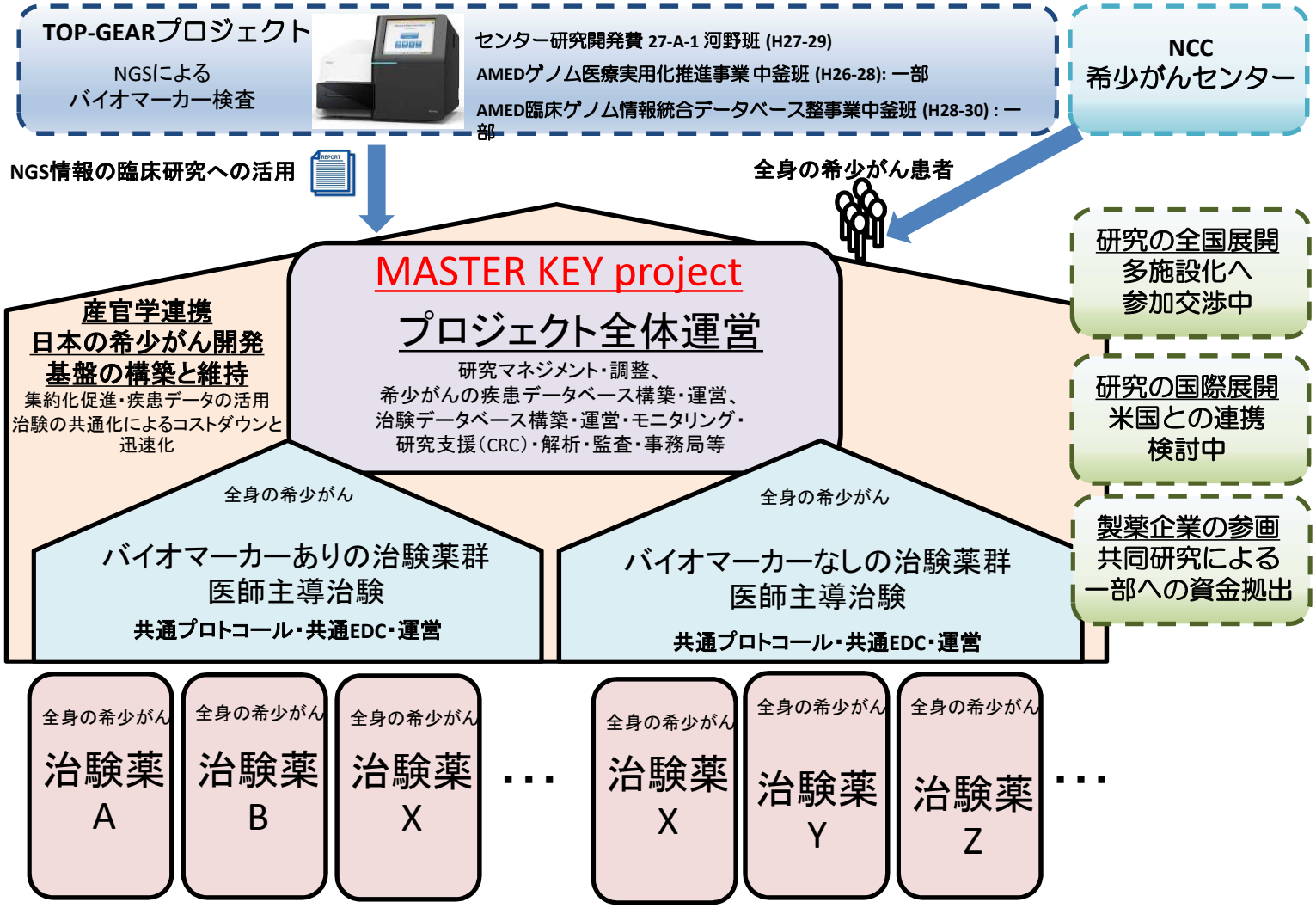
(Modified from Saito et al., Cancer Science, 2016)

NCCオンコパネルを用いた遺伝子プロファイリング

Druggableな遺伝子

114 mutation • amplification (whole exon)					13 fusion genes
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	AKT3
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	BRAF
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	ERBB4
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR2
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	FGFR3
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NRG1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK1
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	NTRK2
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	PDGFRA
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	RET
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	ROS1
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	One Deletion polymorphism
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	BCL2L11/BIM
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

希少がんアンブレラ研究(MASTER KEY)の構成



再生医療等製品　条件・期限付承認の望ましい開発（関係者コンセンサス）

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。

臨床研究 → 臨床データ収集（有効性の推定、安全性の確認） → 承認申請 → 条件・期限付承認 → 市販・使用 承認条件評価（有効性、さらなる安全性を検証） → 期限内に再度承認申請 → 承認又は条件・期限付承認の失効 → 市販・使用 使用成績調査 → 再審査申請

製造販売後承認条件評価の計画①

適正使用基準の策定②

製造販売後承認条件評価の実施③

使用成績、長期成績等の確認のためのデータ収集④

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。
- 関連する学会と連携の上で、学会が構築するレジストリーにより収集された市販後データを製造販売後条件評価に活用（外部対照症例のデータも収集）

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用。

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。

関連する学会と連携（イメージ）

開発者 ⟷ JSRM ⟷ A学会 / B学会 / C学会

*CSV(Computerized System Validation)対応

ひと、くらし、
みらいのために

御清聴ありがとうございました。

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課
中　井　清　人
E-mail:nakai-kiyohito@mhlw.go.jp