

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長

（ 公 印 省 略 ）

再生医療等製品の条件及び期限付承認の取扱いについて

再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速に実用化が図られるよう、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「法」という。）第 23 条の 26 において、条件及び期限付承認制度（以下「本制度」という。）が設けられました。これまでも、状況に応じて個別に検討し、検証的臨床試験の成績を求めることなく、製造販売後に必要な調査等を実施することを承認条件として当該再生医療等製品の製造販売承認を行ってきたところです。また、本制度の運用等については、「再生医療等製品に係る条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画策定に関するガイダンス」（令和 6 年 3 月 29 日付け医薬機審発 0329 第 3 号厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知）（以下「ガイダンス」という。）等に示したところです。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）で実施している対面助言や承認審査における経験を踏まえ、条件及び期限付承認に関する対面助言等での頻出の相談事項を抽出し、製造販売承認申請（以下「承認申請」という。）の手續等について、下記のとおり取り扱うこととしましたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知徹底を図るとともに、適切な指導を行い、その適正な運用に努められるようお願いします。

なお、本通知により、これまでの再生医療等製品の承認申請に必要な申請資料等の取扱いを変更するものではないことを申し添えます。

記

1. 条件及び期限付承認に関する承認申請の手続

(1) 申請前相談

再生医療等製品における承認申請については、「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 日付け薬食発 0812 第 30 号厚生労働省医薬食品局長通知）に示されているが、本制度に特化した申請区分はなく、法第 23 条の 25 第 1 項に基づく新再生医療等製品の承認申請（申請区分 1 の 1。以下「1 の 1 承認申請」という。）となる。また、製造販売後の通常承認に向けた製造販売承認申請を行う場合は、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。以下「1 の 2 承認申請」という。）となる。

本制度を意図した 1 の 1 承認申請を行う場合は、申請前に、入手可能な臨床データの評価、承認申請に必要な申請データ・パッケージ、再生医療等製品承認条件評価計画（案）の内容が適切かどうか等を相談するため、PMDA の「再生医療等製品申請前相談」を申し込むことが望ましい。承認申請に必要な治験の終了後に可及的速やかに申請できるようにすることを考慮すると、当該相談は、開発製品の対象疾患に対する有効性及び安全性について評価可能な臨床試験データ等の提示が可能と判断された段階で行うことが想定される。当該相談では、具体的には、必要に応じ医学専門家を交えて、対象疾患の重篤性等に鑑み、臨床的な安全性、有効性のリスクベネフィットのバランスを臨床試験データ等を基に適切に評価できるかどうか、製造販売後に本品の有効性の検証とさらなる安全性の確認を行うためのデータ収集等の評価計画が適切に定められているか等が議論され、条件及び期限付承認制度の適用対象となるかについての助言が得られる。製造販売後に行う有効性評価計画の策定に関する留意事項は、ガイダンスを参照すること。なお、当該相談では、再生医療等製品承認条件評価計画（案）の詳細までは議論できないことも想定されるため、追加で再生医療等製品承認条件評価計画（案）の詳細を相談したい場合は、PMDA の「再生医療等製品申請前相談（追加相談）」又は、「再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等計画相談」を申し込むこと。

(2) 本制度を意図した 1 の 1 承認申請、審査

- ① 承認申請に当たっては、リスク分析に関する資料の一部として、製造販売後承認条件評価基本計画書（案）を添付すること。製造販売後承認条件評価基本計画書の記載方法等は「再生医療等製品の製造販売後承認条件評価基本計画書及び製造販売後調査等基本計画書の記載方法等について」（令和 2 年 3 月 23 日付け薬生機審発 0323 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）（以下「手続通知」という。）を参照すること。
- ② 承認審査では、製造販売後承認条件評価基本計画書（案）の妥当性について確認し、確認された内容が適切に実施されることを前提として、安全性、有効性等の評価を行う。本制度の対象品目は、原則として製造販売後調査等により本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うことを法第 23 条の 26 第 1 項に基づく承認条件とすることでその実施を担保する。

2. 条件及び期限付承認後の手続

- ① 条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品の使用成績等定期報告について、本制度に基づいて付された期限内は、法第 23 条の 26 第 3 項の規定により再生医療等製品の製造販売の承認の際に厚生労働大臣が指定した日から起算して 1 年（厚生労働大臣が指示する再生医療等製品にあつては、厚生労働大臣が指示する期間）以内ごとに、その期間の満了日から 2 カ月以内に報告を行わなければならないこと。詳細については、「再生医療等製品の使用の成績等に関する調査及び再審査の取扱いについて」（令和 4 年 3 月 28 日付け薬生機審発 0328 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）を参照すること。
- ② 製造販売後の不具合の発生の動向、対象疾患の治療実態の変化、製造販売後のデータの蓄積等を踏まえ、製造販売後承認条件評価計画の内容を変更する場合は、事前に PMDA に相談すること。
- ③ 本制度の対象となる再生医療等製品の製造販売後に収集されるデータが、今後の他の再生医療等製品の開発や承認申請にも役立つものとなるよう、データの利活用含め、収集データの取扱い、収集計画等を十分に検討しておくことが望ましい。
- ④ 本制度の対象品目は、原則として本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うことになる。製造販売後承認条件評価の対象となる症例の登録が終了した後も、1 の 2 承認申請に対する処分がなされるまでの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査等を行い、承認申請後に提出できるよう準備すること。この使用成績調査等の計画についても 1 の 1 申請の際に PMDA に相談するとともに、データのカットオフについては、1 の 2 申請の事前に PMDA に相談すること。
- ⑤ 本制度が適用された再生医療等製品の期限については、法第 23 条の 26 第 2 項に基づき、審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは薬事審議会の意見を聴いて、期限を、3 年を超えない範囲内において延長することができる。期限延長の必要性については、期限の 6 カ月前までに、PMDA に相談すること。
- ⑥ 法第 23 条の 26 第 4 項により準用する法第 23 条の 25 第 11 項に基づき、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならないとされている。このことは、通常の承認を受けた再生医療等製品と同様の手続であるが、承認事項の一部変更承認がなされた後も先の申請で付された期限が維持される。ただし、条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品にあつては、期限内に改めて申請しなければならないとされていることから、効能効果の追加等の申請については、先の申請に基づく承認の期限内で実施される条件評価とは別に評価されるべきであるため、1 の 1 承認申請を行うこと。この場合、先の申請とは別の申請になるため、本品について本制度に基づく条件及び期限が改めて付されることになる。なお、先の申請の内容に照らし、1 の 1 承認申請を要するか否かは当該申請前に PMDA に相談すること。

3. 条件及び期限付承認後に改めて行う承認申請の手続

(1) 1の2承認申請、審査

法第23条の26第5項の規定により、条件及び期限付承認を受けた者は、当該期限の内に改めて承認申請をしなければならないとされている。承認申請に当たっては、リスク分析に関する資料の一部として、製造販売後調査等基本計画書（案）を添付すること。製造販売後調査等基本計画書の記載方法等は手続通知を参照すること。また、同時に承認事項一部変更を予定する場合であっても、別途、承認申請を行うこと。なお、申請前に、申請資料のまとめ方及び製造販売後承認条件評価として収集したデータから、本品の対象疾患に対する有効性の検証及びさらなる安全性の確認ができていないかについて相談したい場合は、PMDAの「再生医療等製品条件及び期限付承認後臨床試験等終了時相談」を申し込むこと。

(2) 条件及び期限付承認の効力

法第23条の26第5項の規定により改めて申請があった場合において、期限内にその申請に対する処分がなされないときは、法第23条の26第1項の規定により条件及び期限を付した法第23条の25第1項の承認は、法第23条の26第6項において、当該期限の到来後もその処分がされるまでの間は、なおその効力を有するとされている。

法第23条の26第5項の規定により改めて申請があった場合は、当該申請の内容をPMDAで審査し、審査報告書を取りまとめた後、厚生労働省薬事審議会において承認の可否等について審議する。その結果、法第23条の25第1項の承認を与えて差し支えないとされた場合には、都道府県宛てに審議結果として通知するとともに、申請者宛てに厚生労働大臣から承認の通知を発出する。この時点で、条件及び期限付承認は失効し、改めて法第23条の25第1項の承認が与えられる。

他方、審議の結果、法第23条の25第1項の承認を与えないとされた場合には、都道府県宛てに審議結果として通知するとともに、行政手続法（平成5年法律第88号）に基づく所要の手続を経て、申請者宛てに厚生労働大臣から不承認の通知を発出する。この場合の条件及び期限付承認の効力は、以下のとおりである。

- ① 不承認の通知の発出日より前に条件及び期限付承認の期限が到来している場合、法第23条の26第6項の規定に基づき、当該通知を発出した時点で、条件及び期限付承認は失効する。
- ② 不承認の通知の発出日以降に条件及び期限付承認の期限が到来する場合、条件及び期限付承認は、期限到来日までの間、なお効力を有する。そのため、法第23条の25第1項の承認の可否について審議する厚生労働省薬事審議会の開催日時点で、未だ条件及び期限付承認の期限が到来していない場合において、審議の結果、法第23条の25第1項の承認を与えないとされたときは、引き続き、条件及び期限付承認の継続の可否についても審議する。その結果、当該承認に係る再生医療等製品について法第23条の26第1項第2号若しくは第3号に該当しなくなると認めるときは、法第74条の2第1項の規定に基づき、行政手続法に基づく所要の手続を経て、条件及び期限付承認を取り消す。

- ③ なお、審議の結果、法第 23 条の 25 第 1 項の承認を与えないとされた場合であっても、当該申請に係る再生医療等製品を使用した患者に対して、実施中の調査等は継続し、安全性に係る情報を収集することが望ましい。

(3) 使用成績調査

法第 23 条の 26 第 5 項の規定により改めて申請がなされたことを受けて、法第 23 条の 25 第 1 項の承認がなされた後は、本品について再審査に向けた使用成績調査等を行う必要がある。また、1 の 2 承認申請以降に本品を使用した患者に対しても、使用成績調査等を行い、1 の 2 承認審査において提出できなかったデータは再審査申請時に提出する必要があることに留意すること。

(4) 審査報告書の取扱い

本制度は、治験の早期の段階で有効性が推定された再生医療等製品への患者の早期アクセスを期待したものである一方、有効性が十分に検証されていない製品を上市し患者に投与することになるため、製造販売業者には条件及び期限付きで承認された再生医療等製品を使用した医療機関又はそれを投与された患者の意思と尊厳を最大限尊重することが求められる。そのため、本品に係る製造販売後承認条件評価において有効性を検証することとその結果を広く知らしめることは極めて重要である。したがって、法第 23 条の 26 第 5 項の規定により改めて申請がなされた後、製造販売業者が当該申請の取下げ書又は本品の承認整理の届出書を行政機関へ提出した場合であっても、製造販売業者が期限内に収集した試験成績は PMDA において審査し、その結果として審査報告書として取りまとめた上で、これを公開することとする。

4. 希少疾病等に用いる再生医療等製品について海外においてのみ臨床試験が実施されている場合等における本制度の活用及びその際の日本人データに係る基本的考え方について

我が国での再生医療等製品の承認審査においては、日本が参加した国際共同治験又は国内試験の結果に基づいて、日本の医療環境下の日本人での有効性及び安全性を評価することが基本である。国際共同治験については、日本人の組み入れ例数が極めて少数であっても、臨床的観点も踏まえた総合的かつ多角的評価により、全体集団の成績とのある程度の比較検討は可能であり、また、医療現場への情報提供等の観点からも、日本が参加する意義は大きく、可能な限り日本も参加することが重要である。

一方、海外で臨床開発が先行している再生医療等製品については、日本で新たに治験を実施することにより、更に日本人患者の再生医療等製品へのアクセスに時間を要する場合がある。また、規制当局から追加で日本人患者を対象とした臨床試験が求められることにより、日本での開発が遅延するケースもある。日本人での有効性・安全性を確保するとともに、治験の追加的な実施によって日本人患者の再生医療等製品へのアクセスが遅れる又は喪失する不利益を最小化する観点から、欧米等、我が国と同等の水準の承認制度を有している国において承認

又は同時に日本で承認申請する計画があり、かつ承認後に1の2承認申請に向け期限内に検証的試験（異なる治療ラインの場合を含む。）等の有効性及び安全性の確認を行うための製造販売後のデータ収集及びその評価の適切な計画を具体的に提示し、実行できる品目については、積極的に本制度の活用を検討するものである。

また、日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも本制度を意図した1の1承認申請を行うことが可能と考えられる場合を以下に整理した。

（1）次の①～③のいずれにも該当する場合、日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも本制度を意図した1の1承認申請を行うことが可能である場合がある。ただし、必ずしもこれらに限られるものではない。

① 海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が適切に実施されている場合（中間解析において主たる評価が可能な場合は、当該中間解析が完了している場合を含む）

ただし、海外で臨床試験ではなく症例報告やリアルワールドエビデンス等に基づいて既に承認されている再生医療等製品の場合は、海外で臨床試験が完了している必要はない。

② 極めて患者数が少ないこと等により、国内の臨床試験を新たに実施することが困難な場合

なお、臨床試験の実施の困難性は、必ずしも患者数のみによって判断されるものではなく、重篤性等の適応疾患の特性、アンメットメディカルニーズの高さ等に基づいて総合的に判断する。例えば、致死的な疾患や、急速かつ不可逆的な進行性の疾患等では、日本人の有効性及び安全性成績がない不確実性を考慮してもなお日本での臨床試験の実施により再生医療等製品の承認に相当な時間を要することの患者への不利益の程度が大きいことから、必ずしも患者数によらず臨床試験の実施が困難と判断される場合がある。

③ 得られている有効性・安全性に係る情報等から、総合的に、日本人におけるベネフィットが見込まれる場合

（2）ただし、再生医療等製品の特性、類似製品の状況等から、外国人と日本人との間で臨床的に意義のある民族差があることが具体的に示唆される又は考察できるデータが十分ではなく、安全性や用量の適切性について追加の情報が必要と判断される場合には、1の1承認申請時に日本人患者を対象とした臨床試験成績が必要と判断される場合がある。

5. 製品ライフサイクルを踏まえた品質管理戦略の考え方

再生医療等製品も医薬品と同様、品質リスクの理解を進めるとともに、開発製品の重要な品質特性の特定と理解、それに関する重要な工程パラメータの特定と管理方法を含む、品質管理戦略を構築する必要がある。GCTP基準においては、品質リスクマネジメントの活用を考慮するものとされており、品質リスクマネジメントの活用により製品品質と製造プロセスに関する理解を促進し、より高度な品質保証を達成しようとするべきである。また、単に規格により品質を確保するという考え方ではなく、製造工程の上流から下流、原料から製品においてどのように管理すれば、期待する品質の製品が恒常的に得られるか、製品品質や製造プロセスの理解とその品質リスクマネジメントに基づき体系立てて設定された管理が重要である。

さらに、製品ライフサイクルの各段階における対応の違いを見据えた開発戦略が必要である。治験製品の製造においては開発段階であり製造方法や試験方法が未だ確立されていないことを十分に考慮した上で、その時点で得られている製品品質や製造プロセスの理解を踏まえ、品質リスクマネジメントに基づく品質の管理戦略を設定することが重要となる。条件及び期限付承認を得た時点での複数回の繰返しの検討のみでは、工程パラメータや原料等の変動要因を十分に特定できていない可能性があり、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるとはいえないため、ベリフィケーションにより期待する品質の製品が得られたことを確認することが必要となることがある。開発段階に応じて科学的かつ品質リスクに基づいた柔軟な管理戦略を構築し品質を確保する考え方が重要であり、ベリフィケーション等の手法を適切に活用し、通常承認に向けて、必要な情報を蓄積し管理に役立てる等の対応が望まれる。

条件及び期限付承認が適用される場合、臨床開発の比較的早期の段階で承認申請され、その段階で得られている製品品質の理解及び製造経験に基づき構築した品質管理戦略が暫定的であることもある。GCTP 基準を踏まえ、製造所において製品ライフサイクルにわたって品質リスクマネジメントの活用を考慮した管理を行った上で、製品の品質の照査等の取組を通じ蓄積される製造経験等から得られる知見に加え、その他条件及び期限付承認後に得られる追加の品質特性の知見にも照らし合わせ、重要品質特性となり得る品質管理項目及び工程パラメータ等の設定を含めた品質管理戦略を継続的に改善していくことが重要となる。

以上