

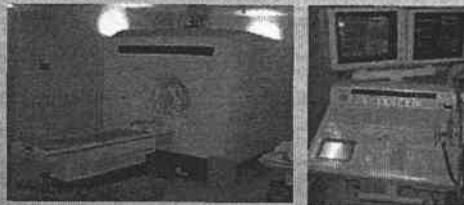
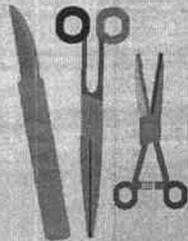
医療機器について

厚生労働省医薬食品局

医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

国際分類 (注1)	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ
具体例	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p>	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p>	<p>不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p>	<p>患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、<u>生命の危険に直結する恐れ</u>があるもの</p>
	<p>(例)体外診断用機器 鋼製小物(メス・ピンセット等) X線フィルム、 歯科技工用用品</p>	<p>(例)MRI装置、電子内視鏡、 消化器用カテーテル、超音波 診断装置、歯科用合金</p>	<p>(例)透析器、人工骨、 人工呼吸器</p>	<p>(例)ペースメーカー、 人工心臓弁、 ステント</p>
薬事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証(注2)	大臣承認(独立行政法人医薬品医療機器総合機構で審査)	



(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化会合(GHTF)」において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を薬事法に取り入れている。

(注2) クラスⅡ品目のうち、厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関(現在13機関)が基準への適合性を認証する制度。

認証基準策定状況

認証基準の策定状況

平成24年3月1日現在、クラスⅡ医療機器の1790の一般的名称のうち基準策定の対象^{注1)}となる1490に対して、1355^{注2)}について、822基準を策定済み。

$$(1355 / 1490) \times 100 = 90.9\%$$

注1) 基準策定対象外としている300(1790-1490)とは、承認実績を確認できない(PMDAのDBで新規申請・一変・軽変・記載整備が無い品目)

注2) 基準未策定の135(1490-1355)の内訳は以下のとおり。

- 1) 9件: 基準の告示待ち(血管系カテーテルなど個別JIS策定中) ← **今後認証基準を策定予定**
- 2) 61件: 改正薬事法施行(H18年)後申請実績がないもの
- 3) 65件: 改正薬事法施行(H18年)後申請が年1件に満たないもの

第三者認証品目の割合

平成23年度中^{注3)}に認証・承認を受けたクラスⅡ医療機器のうち、第三者認証を受けた品目の割合は以下のとおり。

$$\frac{\text{第三者認証1202品目}}{\text{第三者認証1202品目} + \text{承認42品目}} \times 100 = 96.6\%$$

注3) 平成23年4月～平成23年12月

医療機器の規制に関する国際比較

第6回薬事法小委員会に提出

	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
	クラス I (例:メス、ピンセット)	クラス II (例:超音波診断装置、消化器用カテーテル)	クラス III (例:人工骨、心臓血管用バルーンカテーテル)	クラス IV (例:ステント、ペースメーカ、人工心臓)
日本 [審査:PMDA] [承認:厚労省]	届出	第三者認証 医療機器ごとに認証基準を作成 (認証基準のない一部のものは承認) (PMDA審査)	国の承認 新医療機器(治験が必要) 後発医療機器(承認基準を定め審査)	
米国 [FDA]	クラス I 届出 (ラベリング、QSR適合性を要求)	クラス II 国の承認 新医療機器:市販前承認(PMA)(治験が必要) 後発機器:市販前届出(510k)(実質的同等性で判断) [第三者認証機関:実質的同等性評価]	クラス III 各種審査ガイダンスを作成。それをもとに必要なデータを要求・審査	
EU [認証機関]	クラス I 自己認証 (滅菌品、測定機能を有する機器を除く)	クラス II a 第三者認証 製造に係る適合性評価 ・規格基準を医療機器ごとに定め(欧州規格)、それに基づき基準適合性を判断 ・規格基準がないものは、EUの医療機器ガイダンス(MEDDEV)に基づき審査	クラス II b 設計、製造に係る適合性評価	クラス III [新医療機器は治験が必要]
韓国 [KFDA]	クラス I 届出	クラス II 国の承認 ・国際規格・国際標準を受け入れ、それをもとに承認審査 ・クラス II は第三者認証へ移行中(現在はパイロットの位置づけ)。第三者認証は、ISO規格等を導入し、基準適合性を判断	クラス III	クラス IV

(注)各国の状況については、引き続き精査中。

欧米の医療機器規制の見直し

欧米においても、医療機器規制の見直しが議論されている。

■米国

- 2009年1月、米国版会計検査院(GAO : General Accounting Office)がFDAの510k制度(同等性調査)の改善を勧告。リスクの高い医療機器は、より厳格な市販前審査プロセスにより承認されるべきであると指摘。現在、FDAにおいて、510k制度の見直し作業が進められている。
- 510kで上市された医療機器の不具合等が議会でも指摘され、FDAは現在、改善検討中との情報。

■欧州

- EU委員会が公表している医療機器指令の改定に向けた道筋によれば、EU委員会は医療機器指令を改正し、医療機器の安全性と性能に関する評価に係る責任を第三者機関から規制当局に移管し、CEマークに変えて製造販売許可制度に移行することを視野に入れて検討中。
- 2012年1月21日号Lancet誌によれば、英国規制当局の医療機器安全委員会委員が、欧州の第三者認証制度であるCEマーク制度は医療機器の安全性を保証していない、英国の医療機器規制システムには深刻な脆弱性と欠陥があると指摘。
- 2011年5月米国医療機器業界誌Gray Sheet誌によれば、欧州心臓病学会が、欧州医薬品庁(EMA)による中央審査方式の導入を提言。また、British Medical Journal誌は欧州の医療機器規制は目的に叶っていないと指摘。

各国の医療機器法の制定状況

第6回薬事法小委員会に提出

国名	医療機器法が単独で存在	同じ法律		法律名
		医療機器のみの章が存在	医療機器のみの章は無い	
日本			○	薬事法
米国		○		食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug & Cosmetic Act) ※連邦規則(Code of Federal Regulation)として章典化
欧州	欧州指令で加盟国に法制化指示 ※国内法制の形式は加盟国が決定			欧州指令90/385/EEC 93/42/EEC, 98/79/EC
仏		○		公衆衛生法典 (Code de la sante publique) ※法律のカテゴリーごとに章典化
独	○			医療機器法 (Medizinproduktegesetz)
韓国	○			医療機器法 (Medical Device Act)
中国	○			医療機器監督管理条例 (Regulations for the Supervision and Administration of Medical Devices)

医療機器に関して別立てにすることについて の考え方・留意点

第6回薬事法小委員会に提出

案	考え方	留意点
<ul style="list-style-type: none"> ○ 医療機器に関する法律を新たに制定 ○ 医療機器を章立てにし、名称（「薬事法」）を改正 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 医療機器の特性に応じた制度を構築しやすくなる。 ○ 医療関係者、業界関係者、国民のいずれにとっても分かりやすい制度を構築できる。 ○ 医療機器に対する政府の姿勢が明確になる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 医療機器や再生医療製品については、医薬品とは異なる特性を踏まえる必要はあるものの、医薬品、医療機器、再生医療製品いずれにおいても、人体に摂取し又は埋め込む以上、共通の安全性が担保されている制度設計が必要。その際に、医薬品、医療機器、再生医療製品にすべて共通した安全性の基盤を構築することで、人体に対する安全性の担保を確実に行うという考え方を国民に明確に示すべきではないか。 ○ 再生医療製品やコンビネーション製品について、医薬品・医療機器のいずれか、あるいは新たな分類を設けるのか検討が必要。 ○ いずれにしても、再生医療製品やコンビネーション製品の安全対策を、着実にかつ迅速に行うことができるための法体系の構築が必要。 ○ 現行の薬事法の大半の条項についての改正作業が必要となることで作業量が膨大。 ○ 併せてPMDAの在り方の検討との関係に留意が必要。
<p>(参考) 現行の薬事法の改正</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の規制について、一つの法律で一覧できる。 ○ 制度改正に際し、医療機器について別法又は別章立てすることと比較して、立法の準備時間が短くて済む。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 制度が医薬品を基本としているため、常に改善・改良が行われる場合が多いなど、異なる特性を持つ医療機器についての制度としては十分なものになっていない、という指摘がある。 ○ 法律段階では同一の制度となっており、分かりづらい。

PMDA、FDA、認証機関の手数料比較

(単位: 円) (2012年ベース)

区 分	PMDA	FDA	国内の認証機関			
			A	B	C	D
新医療機器(基準なし、臨床あり)クラスⅣ	10,745,100	17,604,000				
新医療機器(基準なし、臨床あり)クラスⅢ、Ⅱ	8,252,600	17,604,000				
改良医療機器(基準なし、臨床あり)クラスⅣ	8,252,600	13,203,040				
改良医療機器(基準なし、臨床あり)クラスⅢ、Ⅱ	5,227,300	13,203,040				
改良医療機器(基準なし、臨床なし)クラスⅣ	3,090,000	2,640,640				
改良医療機器(基準なし、臨床なし)クラスⅢ、Ⅱ	1,679,700	2,640,640				
後発医療機器(基準なし、臨床なし)クラスⅣ	2,502,300	1,232,320～ 323,920				
後発医療機器(基準なし、臨床なし)クラスⅢ、Ⅱ	1,679,700	1,232,320～ 323,920				
後発医療機器(基準あり、臨床なし)クラスⅣ	1,163,800	1,232,320～ 323,920				
後発医療機器(基準あり、臨床なし)クラスⅢ、Ⅱ	613,900	1,232,320～ 323,920				
第三者認証対象医療機器	—	323,920	1,126,000	1,740,000	2,256,250	2,010,000

- * 1 PMDAの区分とFDAの区分は必ずしも合致しないため、主として対応する区分を比較した。
- * 2 PMDAの手数料には、GCP等信頼性調査、QMS適合調査の手数料を含む。(相談手数料は任意であるので含まない。)
- * 3 FDAの手数料は、1ドル80円換算した標準額を記載したが、小規模企業向けには、特別に低額の手数料が設定されている。また、FDAにおいていわゆる日本の後発品審査にあたるものとしては、主としてクラスⅡ対象の510kによるもの(約32万円)と主としてクラスⅡ・Ⅲ対象のPMAのReal time supplement(約123万円)がある。
- * 4 登録認証機関の審査に係る費用は各登録機関によって手数料体系が異なるが、概ね製品審査料と品質審査手数料からなっており、民間の契約によって実施されている。また、手数料の額については、概ね100万円台から200万円台の間だが、審査の複雑さや工場の規模により300万円を超えることもあるなど、個別事項毎にまちまちである。

【製造業に対する手数料について】

製造業に対する手数料については、以下のとおり。

日本: 各都道府県毎に定められており、東京都は新規で239,750円(更新時5年毎153,450円)、大阪府は新規で245,400円(更新時5年毎157,000円)。

FDA: 毎年162,320円(2012年)。

PMDAにおける手数料単価の算出方法

- 各手数料単価は、各業務に要する人件費、物件費等の実費の積み上げにより算出

$$\begin{aligned} \text{手数料単価} = & \text{人件費} (\text{業務1件の所要時間} \times \text{人件費組織単価}) \\ & + \text{物件費} (\text{業務1件の所要時間} \times \text{物件費組織単価}) \\ & + \text{各種経費} (\text{通信運搬費、システム経費、事務所借料、管理経費等}) \end{aligned}$$

- 各費用の内容については、以下のとおり

人件費……申請又は相談の申込から審査・調査終了又は相談実施までの一連の業務、書類の保管・管理に係る人件費

物件費……申請又は相談の申込から審査・調査終了又は相談実施までの一連の業務、書類の保管・管理に係る物件費

各種経費……各手数料区分に係る経費を見込件数で除して算出

※ 各手数料区分に係る経費は、相談等に係る総支出に業務比率(各手数料区分ごとの総所要時間を全体の手数料に係る総所要時間で除した数)を乗じて算出

※ 通信運搬費については、相談1件あたりの費用とする。

単体ソフトウェアの各国規制の比較

○は規制対象、×は規制対象としていない

考え方	分類	定義	製品例	日本	欧州	米国	豪州	加	GH TF
診断・治療の目的を意図したものの	医療機器の構成部品であるソフトウェア	【医療機器標準搭載ソフトウェア】 医療機器に標準搭載されたソフトウェア。本体の医療機器と一緒に市場流通する。	CT等の組み込みソフトウェア等	○*	○	○	○	○	○
		【医療機器オプションソフトウェア】 医療機器のオプション製品。本体の医療機器と別に市場流通するが、本体の構成部品であるので必ず特定の本体にインストールされる。	CTのモダリティコントロール用オプションソフト等	○*	○	○	○	○	○
	単独の医療用アプリケーションソフトウェア	【医療用アプリケーションソフトウェア①】 ソフトウェア単独で医療上の有用性があり、診療用途を意図したソフトウェア。単独製品として流通し、かつPC等の汎用ハードウェアにインストールすることを意図したソフトウェア。	診断機能を持った医療用アプリケーション	×	○	○	○	○	○
		【医療用アプリケーションソフトウェア②】 医療機器で取得した患者の生体情報や画像情報などの臨床データのさらなる処理は行わずに診療のために保管、転送、又は表示等することを意図したソフトウェア。拡大・縮小・回転などを含む。単独製品として流通し、かつPC等の汎用ハードウェアにインストールすることを意図したソフトウェア。	生体検査システムソフトウェア	×	○	○	○	○	○
直接診断・治療目的を意図していないか、又は診断・治療に役に立つ機能・性能を備えていない	医療情報システムソフトウェア	【医療情報システムソフトウェア①】 医療機器で取得した患者の生体情報や画像情報などの臨床データを取り扱うが、診療のために提供することを意図しない。	教育用・学習用電子カルテソフトウェア	×	×	×	×	詳細不明	詳細不明
		【医療情報システムソフトウェア②】 患者の病歴や検査日程など非臨床データを取り扱うことを目的としたソフトウェア	電子情報システムソフトウェア、電子カルテソフトウェア	×	×	×	×	詳細不明	詳細不明

医療機器の国際的動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究(平成21年度厚生労働科学研究)報告書を参考に改変

*ソフトウェアをインストールした医療機器本体として規制している 中国、韓国も単独医療用ソフトウェアを規制

コンビネーション製品の取扱いについて

コンビネーション製品とは

2つ又はそれ以上の医薬品及び医療機器で構成される製品。物理的、化学的又はその他の方法で組み合わされ、混合され、又は単一体とし製品化されるもの。

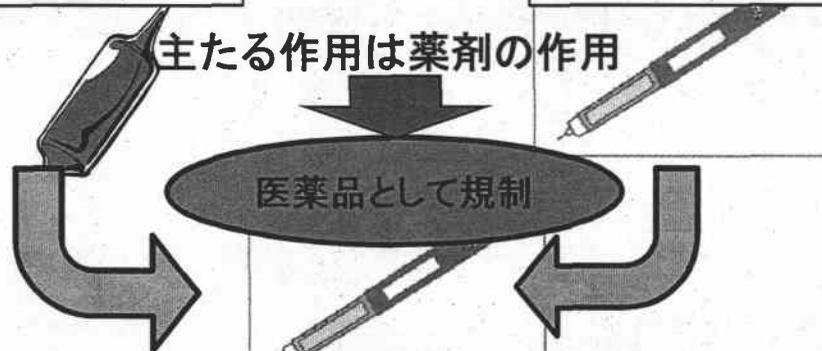
主たる作用に応じて、医薬品又は医療機器どちらかとして規制を受ける。

<医薬品たるコンビネーション製品>

(自己注射用ペン型インスリン注入器)

インスリン液部分
(医薬品部分)

ペン型注入器部分
(医療機器部分)



品質管理は医薬品GMP
健康被害は副作用報告

(その他の例) 薬剤溶出コンタクトレンズ
プレフィルドシリンジ製剤

<医療機器たるコンビネーション製品>

(薬剤溶出ステント)

薬剤部分
(医薬品部分)

ステント部分
(医療機器部分)



品質管理は医療機器QMS
健康被害は不具合報告

(その他の例) ヘパリンコーティングカテーテル

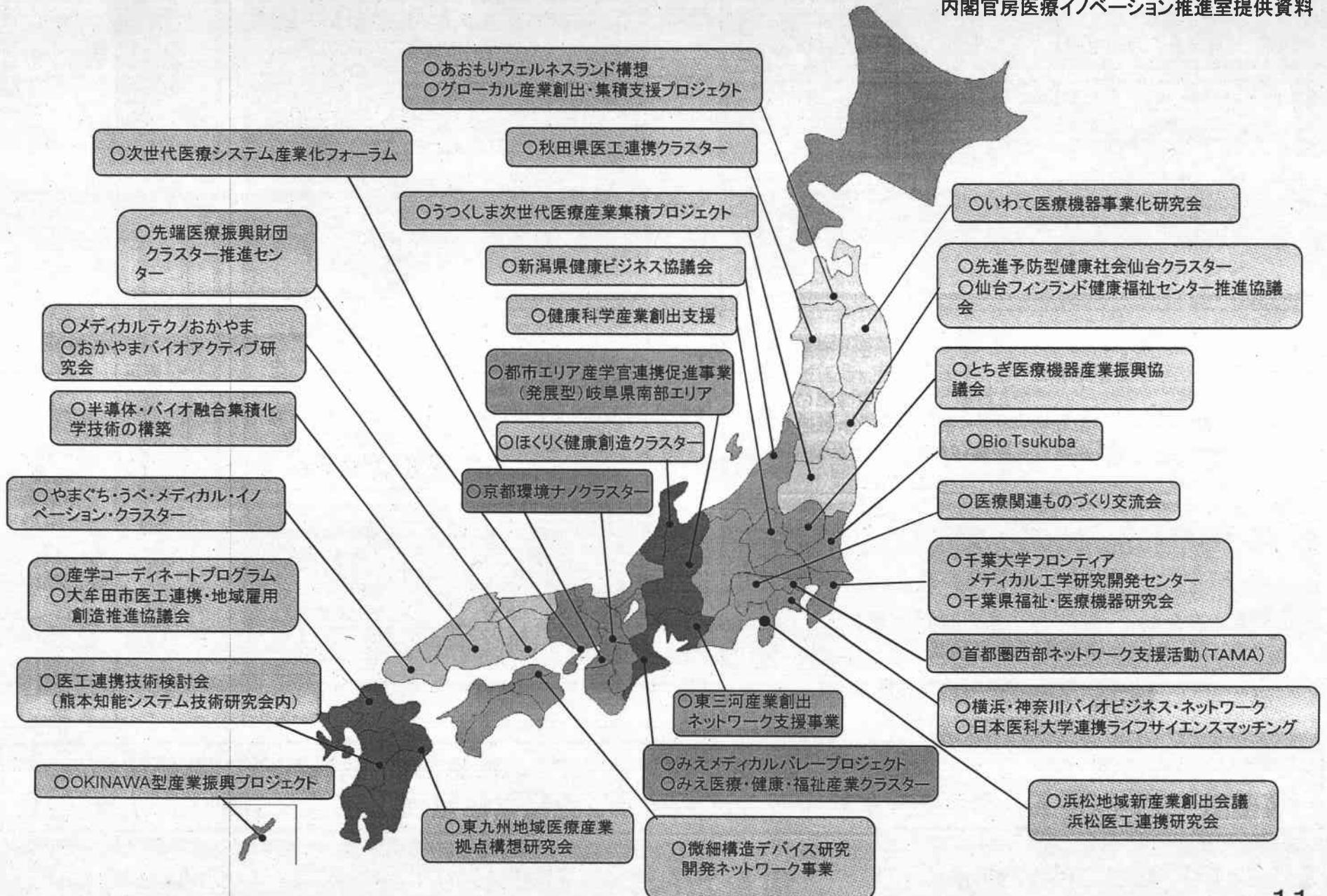
<検討課題>

- 医薬品又は医療機器のどちらに該当するかについての基準が不明確
- 医薬品の医療機器部分又は医療機器の医薬品部分に対する製造時の品質管理や副作用・不具合報告の取扱いが不明確

(自己注射用ペン型インスリン注入器のペン型注入器部分による事故は、副作用か不具合のどちらで報告するか。)

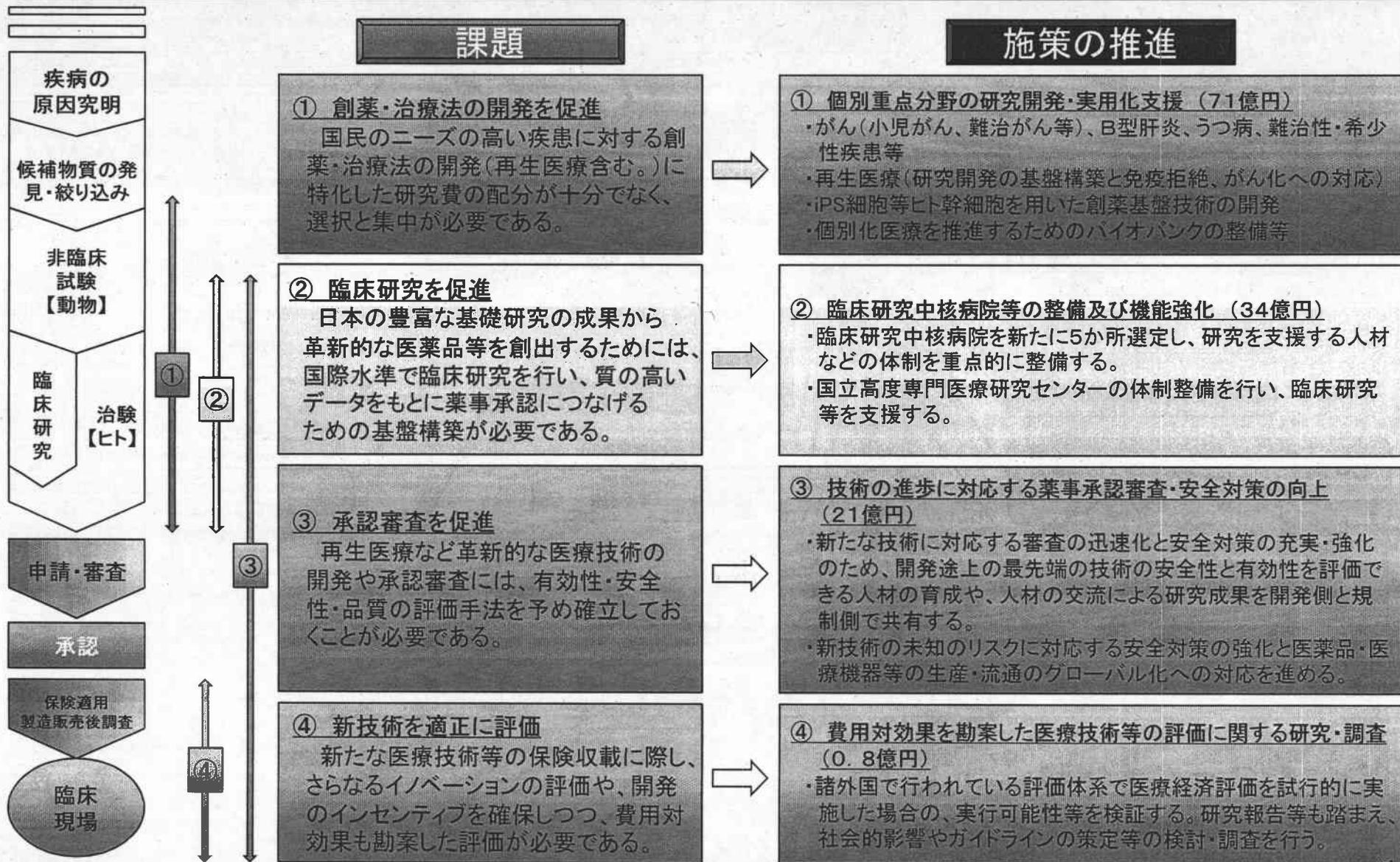
各地域での医工連携取り組み例

内閣官房医療イノベーション推進室提供資料





目的：日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出により、健康長寿社会を実現するとともに、国際競争力強化による経済成長に貢献する。





① 個別重点分野の研究開発・実用化支援

予算案：71億円

○国民のニーズの高い疾患等に対する医薬品・医療機器等の開発に特化した研究に集中的に配分

1. がん診断・治療研究の推進

【背景】 (16億円)

- ・世界トップレベルの基礎研究が国内での実用化に至っておらず、医薬品の逆輸入が急増している。
- 【取組の概要】
- ・難治性がん、小児がん等の希少がんを中心に、革新的診断法・治療薬の実用化のための前臨床試験や質の高い臨床試験を強力に推進。

2. B型肝炎の創薬実用化研究等の推進

【背景】 (28億円)

- ・B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、画期的な新規治療薬の開発が望まれている。
- 【取組の概要】
- ・B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進。

3. 気分障害の診断・治療研究の推進

【背景】 (0.5億円)

- ・うつ病を含む気分障害患者は急増し、100万人を超えているが、客観的な診断指標が乏しく、効果的な治療法が確立されていない。
- 【取組の概要】
- ・脳機能画像等を用いた客観的な診断法や病態メカニズムに応じた効果的な治療法の開発により、臨床場面での応用を目指す。



4. 希少疾病用医薬品・医療機器の開発支援

【背景】 (2億円)

- ・既存の助成額・助成内容では、希少疾病用医薬品・医療機器の十分な開発が実施されていない。
- 【取組の概要】
- ・極めて患者数が少ない希少疾病(1,000人未満)に対する助成率を引き上げるとともに、支援対象を非臨床試験に広げ、開発支援。

5. 再生医療、iPS細胞研究等の推進

【背景】 (12億円)

- ・革新的医療技術である再生医療の実用化には、安全性・品質の確保が重要な課題である。
- ・再生医療の実用化に向け、研究の促進とともに、国民に正確な情報を提供する必要がある。
- 【取組の概要】
- ・iPS細胞等ヒト幹細胞を用いた再生医療技術の研究開発の基盤を構築するとともに、移植時の課題である拒絶反応及びがん化に関する研究、並びに移植後の診断検査技術の開発を推進する。
- ・ヒト幹細胞データベースを構築し、ヒト幹細胞に係る情報を広く研究者等に提供することによりヒト幹細胞研究を促進するとともに、患者(国民)への情報提供を行う。
- ・iPS細胞から作られた細胞を用いて医薬品の安全性等を評価するための技術の開発及びヒト幹細胞を用いた新たな創薬技術の確立を図る。

6. 個別化医療の推進

【背景】 (13億円)

- ・個人のゲノム情報に基づく副作用の少ない効率的な個別化医療の推進に当たり、そのための基盤整備等が必要。
- 【取組の概要】
- ・国立高度専門医療研究センターが連携してバイオバンクを整備し、収集した生体試料を活用した研究等を実施。



② 臨床研究中核病院等の整備及び機能強化

予算案：34億円

- 課題1 質の高い臨床研究を行うための十分なインフラ（臨床研究コーディネーター及びその他の必要な人材）がないため、臨床研究の質が薬事承認申請データとして利用可能な水準を満たさず、臨床研究で得られた成果を有効活用できない。
- 課題2 小児疾患や難病など、患者数が少ないために企業が開発し難い分野の治験を実施できていない。
- 課題3 既存薬の組み合わせなどにより最適な治療法を見いだす臨床研究は、薬事法に基づく適応範囲の拡大につながらず使用患者が増大しないため、企業の取り組むインセンティブが少ない。

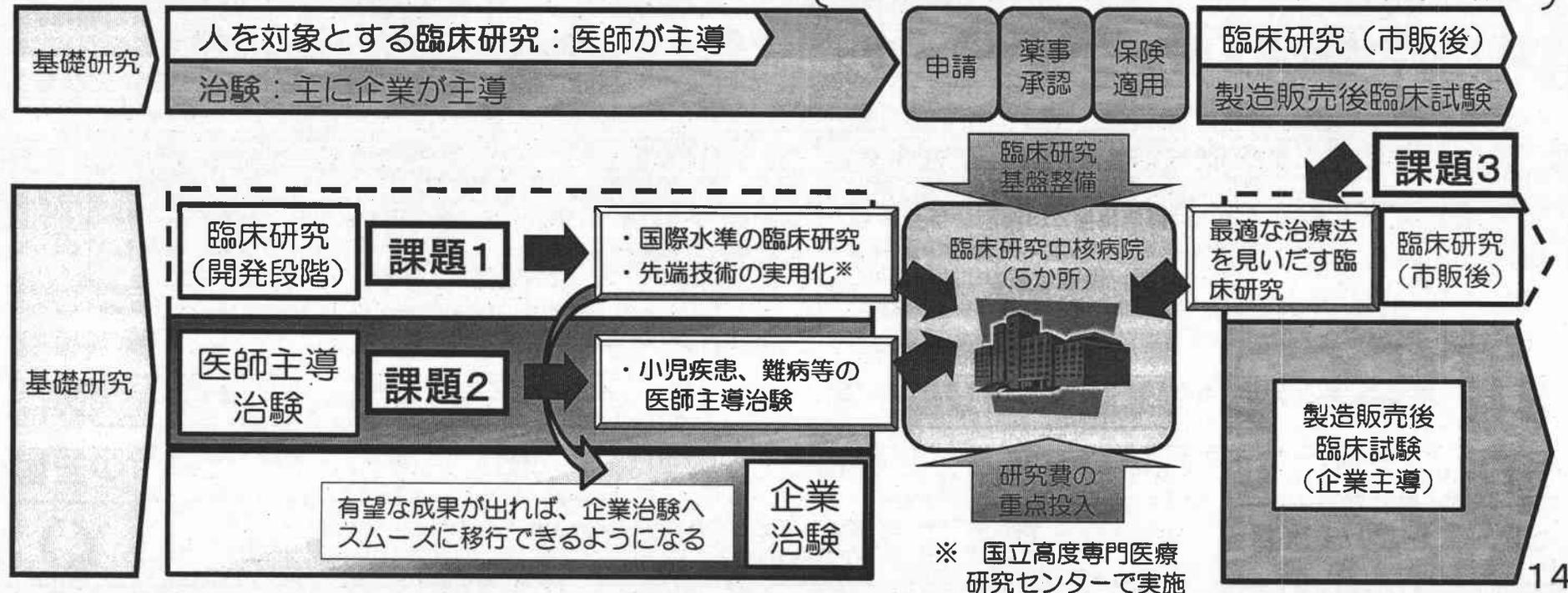
国際水準（ICH-GCP準拠）の臨床研究中核病院を5か所整備し、研究費を重点投入するとともに、国立高度専門医療研究センターの体制整備を行い臨床研究等を支援する。

★ 社会保障・税一体改革成案において、臨床研究中核病院を平成23年度から3年間で15か所程度創設することを明記。

<創薬の流れ>

臨床研究中核病院：（整備5.1億円＋研究1億円）×5か所＝31億円

国立高度専門医療研究センター： 開発・臨床応用研究等＝3億円





③ 技術の進歩に対応する薬事承認審査・安全対策の向上 予算案：21億円

【背景】 社会保障・税一体改革成案で、医療イノベーション、ライフイノベーションの推進、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの早期解消などの諸改革が求められている。

また、第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)においても、これらの諸改革の実現のために、レギュラトリーサイエンス※の充実・強化による審査指針・基準の策定や人材の養成・確保等が求められている。

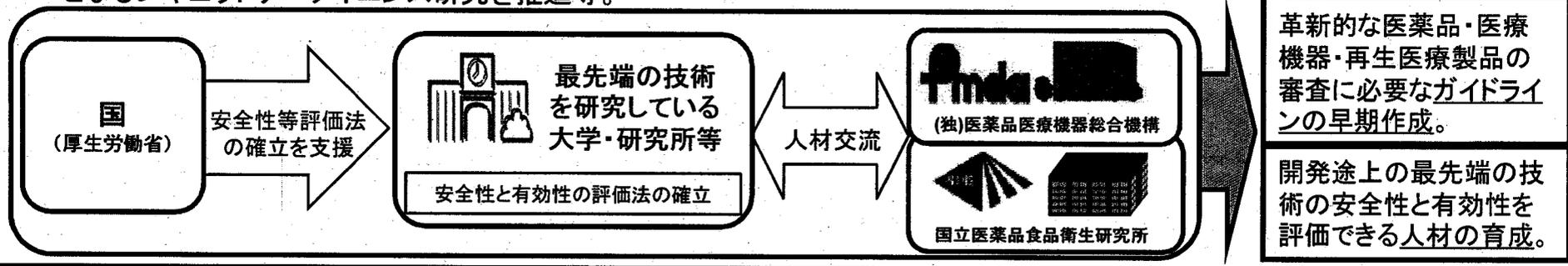
※レギュラトリーサイエンス：科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学(平成23年8月19日閣議決定「科学技術基本計画」より)

(1) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価法の確立、人材の育成【11.9億円】

- 最先端の技術を研究している大学等におけるレギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価法の確立を支援。
- 併せて、大学等、国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)等の間で人材交流を行い、人材を育成。

(2) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の承認審査の迅速化に必要なガイドラインの作成に向けた研究の推進等 【3.7億円】

最先端の技術を研究している大学等における成果も活用し、NIHS・PMDAにおいて審査に必要なガイドライン作成の基盤となるレギュラトリーサイエンス研究を推進等。



(3) 新技術の未知のリスクに対応する安全対策の強化【3.5億円】

- PMDAにおいて大規模医療情報データベースを安全対策に活用するための分析手法を開発。
- 独立行政法人国立成育医療研究センターに「小児と薬情報センター」を設置し、小児への医薬品使用情報を収集。

(4) 医薬品・医療機器・再生医療製品の生産・流通のグローバル化への対応【1.8億円】

- PMDAにおいて海外主要国における医薬品・医療機器・再生医療製品の承認情報を収集・整理し、データベースを構築。
- 個人輸入される偽造医薬品等による健康被害や医薬品等の不正輸入に関する情報を収集するホットラインの設置と、消費者に偽造医薬品等に関する注意啓発を実施。



④費用対効果を勘案した医療技術等の評価に関する研究・調査 予算案：0.8億円

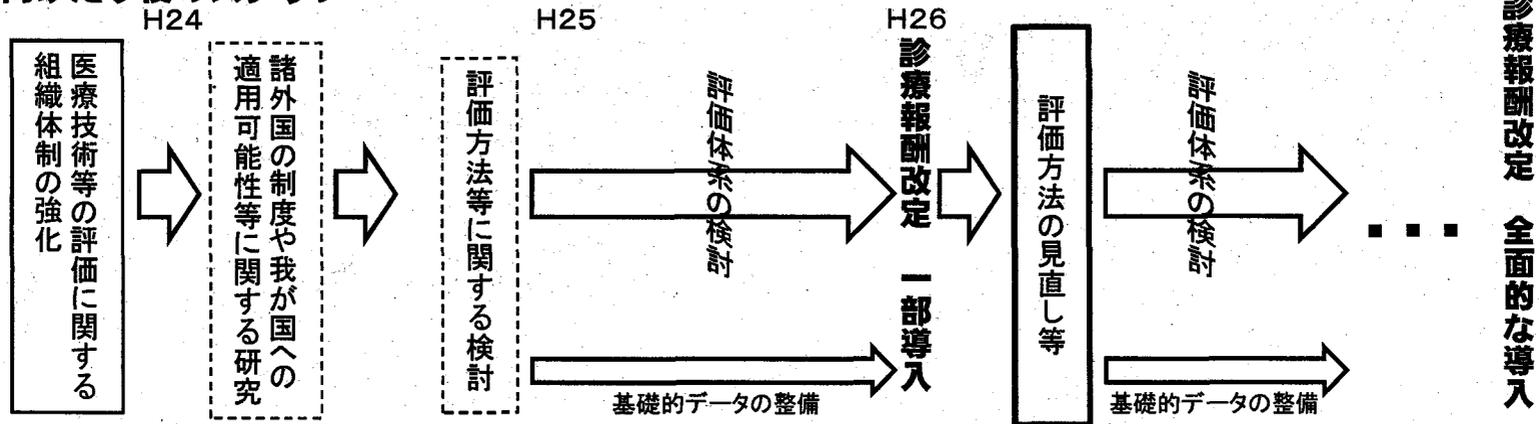
課題

- 革新的な医療技術、日本発の医薬品、医療機器の開発について、そのイノベーションを医療保険上適切に評価し、開発のインセンティブを確保する必要がある。
- 持続可能な医療保険制度の維持に向けて、限りある資源を効率的に配分する必要がある。



医療技術、医薬品、医療機器の保険適用の際の、保険点数、薬価、医療材料価格の設定におけるさらなるイノベーションの評価及び、費用対効果を勘案した評価の導入に向けた取組を実施

導入に向けた今後のステップ



参考) 社会保障・税一体改革成案 工程表

- 医療イノベーション (抜粋) 保険償還価格の設定における医療経済的な観点を踏まえたイノベーションの評価等のさらなる検討

費用対効果を勘案した医療技術等の評価に関する研究

(予算案 0.3億円)

医療技術等の保険価格等における評価において、さらなるイノベーションの評価や、開発のインセンティブを確保しつつ、費用対効果も勘案した評価を行うため、実際に諸外国で行われている評価体系で医療経済評価を実施した場合における、各評価方法の実務上の利点・欠点を明らかにし、実行可能性、政策応用可能性等を検証する。

医療技術等の評価に関する調査・検討

(予算案 0.5億円)

医療技術等の保険価格等における評価を日本に導入するにあたり、研究報告等も踏まえつつ、日本への導入方法や国内における医療経済評価ガイドライン等に係る検討会の開催及び日本で評価する際に参考とするために海外の評価実績事例集の集積事業等を実施する。

医療機器に関する課題について

運用改善において、迅速に対応すべき課題

- 製造所での組立が困難な大型の医療機器の製造所以外の場所での組立
- 一部変更承認申請を不要とする範囲の明確化
- 信頼性調査が必要な範囲の明確化
- 海外市場実績のある医療機器の非臨床試験や臨床試験データの取扱い 等

医療機器業界からの
要請や実情把握

「医療機器規制制度タスクフォース」(※)において議論。

(※)行政の担当者と医療機器業界の実務者が医療機器の規制・制度やその運用の見直しについて、迅速かつ的確に検討を行う場を設け、今月から議論を開始。

(第1回:2/9、第2回:2/22)

法律改正において、検討すべき課題

- 薬事法のQMS調査について、国際的な整合性を踏まえ、特にリスクの高い医療機器等を除き、例えば製品群ごとなど、調査対象をまとめることができるように規定を改正するべきではないか。
- 薬事法に、品質の確保を前提に、ソフトウェアなどの取扱いについて、新たに規定を追加するべきではないか。
- 薬事法に、医療機器に医薬品を組合せた製品(いわゆるコンビネーション製品)の副作用・不具合報告、品質管理上等の取扱いについて、新たに規定を追加するべきではないか。
- 医療機器の特性を踏まえて、医療機器に関する法体系の在り方を広く見直す必要があるのではないか。
医療機器に関する法律を新たに制定することや、医療機器を章立てにすること等について、様々な留意点を十分踏まえつつ、医療機器に関する望ましい法体系について検討を進めるべきではないか。

医薬品と異なる特性を有する医療機器については、医療機器の安全性を担保しつつ迅速な承認等をするために、まずは、「医療機器規制制度TF」において、医療機器業界からの要望を把握した上で、迅速に医療機器を取り巻く承認等の制度の合理化のための運用改善を図る。

また、同時に、薬事法改正において対応すべき事項についても検討を進め、特に、医療機器の特性を踏まえた、医療機器に関する法体系の在り方について、着実に検討を進める。

再生医療について

厚生労働省医薬食品局

再生医療について

再生医療とは、患者自身の細胞・組織又は他者の細胞・組織を培養等加工したものをを用いた医療

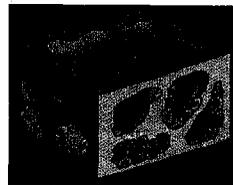
(例 ①培養皮膚による重傷熱傷患者の救命、②培養角膜による視力の回復 など)

患者自身の組織・細胞による再生医療(自家細胞・組織加工製品)

自家



細胞の採取



細胞培養技術を用いた加工



皮膚→

↓神経

↓心筋



再生した細胞や組織の移植

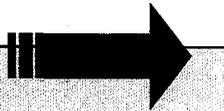


他家



患者以外の他人に由来、又は細胞バンクなどに由来

骨髄細胞など

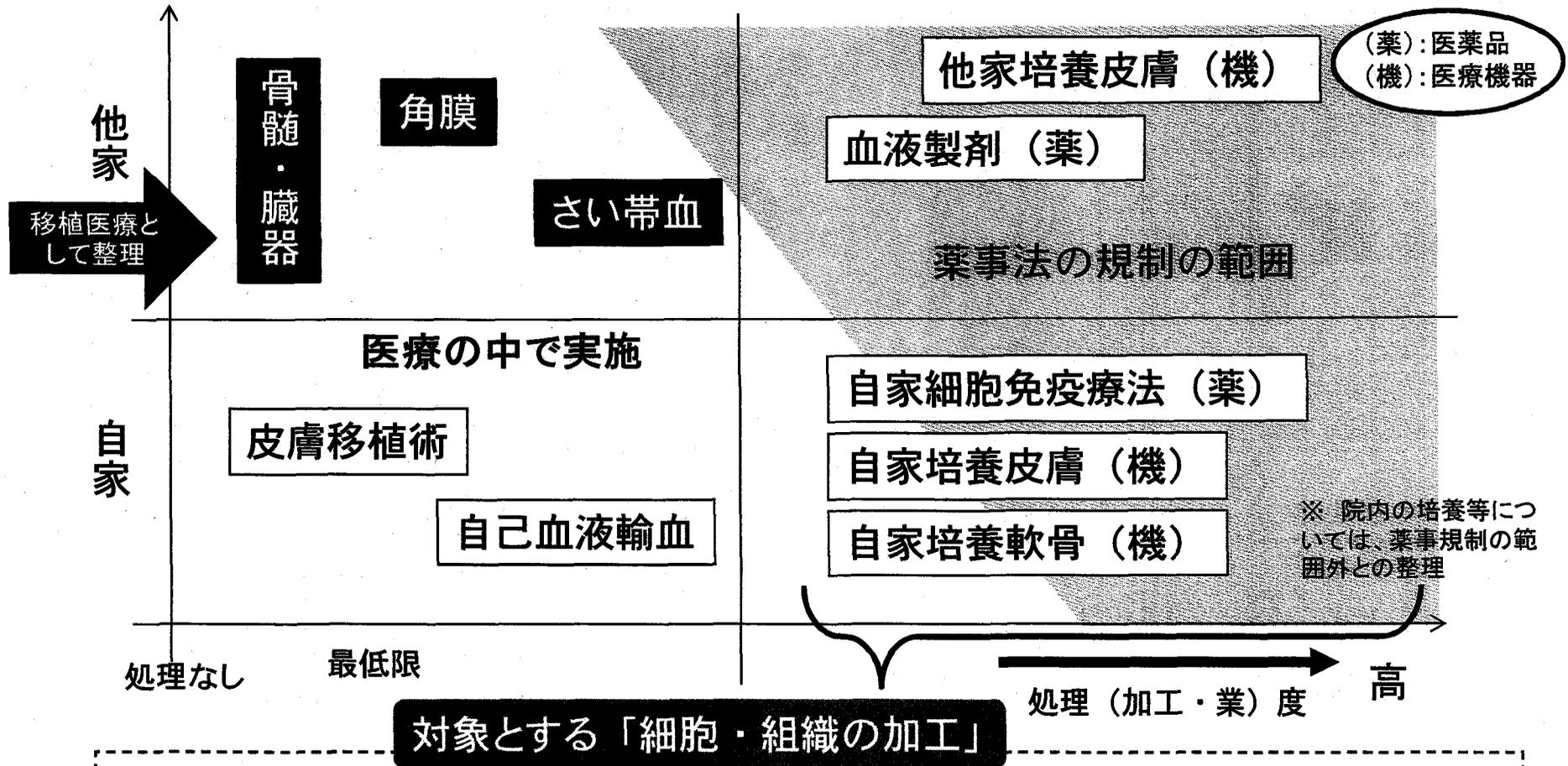


他者の組織・細胞による再生医療(他家細胞・組織加工製品)

薬事法の現行規制の範囲

平成22年度検討事項

再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など、用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目無い移行を可能とする最適な制度的枠組みを検討



疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すこと。（H20医薬発第0208003号）

再生医療製品に対する現行制度の考え方

— 製品の安全性等を確保するため品目ごとに承認 —

基礎研究
非臨床試験

薬事戦略相談
(H23年度から)

臨床研究
治験

承認
審査

保険
適用

市販後
対策

再生医療製品については、

- ① ドナー由来の感染リスク(自己細胞・組織加工製品を除く。)
- ② 処理工程に付随するリスク
- ③ 製品そのものの有効性・安全性に関するリスク
- ④ 品質の一定性のリスク

などのリスクが内在するので、自己細胞・組織であっても様々な製造プロセスを経てできた最終製品は、本質的に元の細胞・組織とは異なるため、公衆衛生上、一定の規制が必要。

なお、この分野の製品開発は日進月歩であり、その評価に当たっては、個々の品目ごとに最新の知見を踏まえた柔軟なチェックが必要であることに留意。

再生医療技術に関する国内の教育・研究等機関の例

分化・誘導研究

前臨床研究

臨床研究

体性幹細胞 ※ ヒトの身体の中に存在する幹細胞であって、ある限定した臓器に分化する能力を有するもの。

間葉系肝臓

山口大、先端医療振興財団（神戸）

骨

産総研

京大、名大、奈良

軟骨

広島大、医科歯科、東海大

神経

パーキンソン

京大・慶応

脳血管障害

札幌医大・国循

筋幹細胞 骨格筋

国立精神・神経センター

角膜幹細胞 角膜

阪大・京都府立医大

心筋幹細胞 心臓

阪大・京都府立・女子医大・先端医財団

単核球 下肢虚血

札幌北楡病院等

細胞シート技術

阪大・東京女子医大

多能性幹細胞 (iPS)

京大

東大医科研・慶応・理研

※ 人工的に多能性を誘導した幹細胞であり、ES細胞とほぼ同様の能力を有する。

多能性幹細胞 (ES)

京大・成育

※ 受精卵を培養して得られる細胞であり、全ての組織・細胞に分化しうる能力を有するもの。

各国再生・細胞医療製品に関する主な制度比較

	厚生労働省/PMDA	米国食品医薬品庁 (FDA)	欧州医薬品庁※1 (EMA)
製造販売するための品目毎の承認の要否※2 (自己・同種とも)	医薬品 又は医療機器	生物製剤 又は医療機器	医薬品 (先端医療製品)
承認申請のための治験・臨床研究	申請を目的としない臨床研究は、 <u>薬事法のGCP対象外</u>	申請を目的としない臨床研究も、 <u>薬事規制のGCP対象</u>	申請を目的としない臨床研究も、 <u>薬事規制のGCP対象</u>
事前相談制度 開発支援制度	PMDAによる治験相談及び <u>開発に向けた薬事戦略相談</u>	臨床試験の各段階における相談等で、 <u>開発支援に向けた相談</u>	各国政府による再生医療製品等の <u>開発支援を目的とした相談制度</u> など

PMDA: 医薬品医療機器総合機構 GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準(日米欧で国際調和済み)

生物製剤: ワクチン、血液製剤、抗毒素なども含まれる

※1 EUでは医療機器は第三者認証制度となっている。※2 移植など最低限の処理しか行われていないものを除く。

日本・米国における自己細胞由来 再生・細胞医療製品の審査事例

ジェイスについて

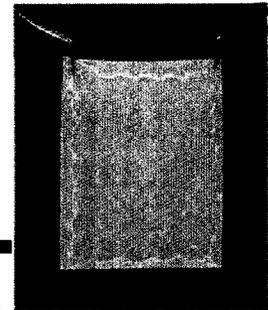
「ジェイス」－ 日本において承認された、自己細胞を用いた培養表皮。

使用目的： 自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性II度熱傷創及びIII度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。等

※ 日本では再生・細胞医療製品の承認はこの1品目のみ

－ 2007年10月に承認、2009年1月に保険収載。

- ・患者2例での表皮形成率の結果から、新しい治療法が提供されるメリットを勘案して承認された。
- ・承認条件： 製造販売後臨床試験により、有効性及び安全性に係る情報を早急に収集すること、適切な医療機関及び医師のもとで使用され、十分な情報提供を行うこと等



カーティセル (Carticel) について

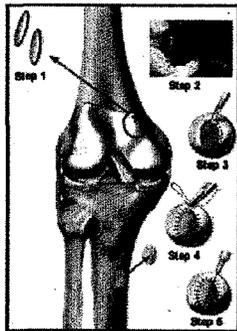
「カーティセル」

－ 米国において承認された、自己細胞を用いた再生軟骨。

－ 1997年8月に承認 (BLA #1233) された。

- ・承認に際して、製造販売後臨床試験により、短期的な機能、構造・組織学上の改善が長期的な臨床上の改善につながることを確認する試験の実施が求められた。

－ 2000年3月に効能・効果を限定された。



承認当初の効能・効果

重症の急性あるいは反復外傷性
症候性大腿骨顆部軟骨欠損

2000年3月における効能・効果

関節鏡あるいは外科的措置(デブ
リードマン法、マイクロフラクチャー
法、drilling/abrasion関節形成、骨軟
骨移植等)不応の急性あるいは反
復外傷性症候群大腿骨顆部軟骨欠損
(内側顆、外側顆、滑車部)

効能・効果が限定

注：一般的な変形性軟骨には適応がない。

再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目のない移行 を可能とする制度的枠組みについて

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

平成22年度取りまとめ(平成23年3月30日)
再生医療における制度的枠組みに関する検討会

- 自己細胞由来製品、同種由来製品とも、有効性・安全性の評価、管理について、品目毎に行政による承認申請、安全対策等が必要。
- 品目毎の行政による承認及び安全対策は、薬事法の下で行うことが適当。
- PMDAの審査・相談等の対応姿勢・質の向上を進めていくべき。

2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

- (1) 開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設
- (2) 治験前の事前確認申請のあり方
 - 薬事戦略相談を創設し、開発初期からPMDAによる助言・相談を行う。
(→平成23年度からPMDAで薬事戦略相談を実施)
- (3) 臨床研究・治験促進策
 - 欧米と比べて負担が多いとの指摘もあり、必要な改善を検討していく。
- (4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等
 - PMDAの人員拡充、審査官の人材育成により、相談・審査の迅速化・質の向上。
 - 再生・細胞医療製品の特性を考慮した評価指標、指針・基準の明確化が必要。
 - 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方。
- (5) 開発支援
 - 希少疾病用医薬品・医療機器の指定要件の柔軟な運用が必要。
 - ベンチャー企業への支援が必要。

再生医療の制度的な対応の検討について

薬事法等制度改正についてのとりまとめ
平成24年1月24日
厚生科学審議会医薬品制度改正部会

① 再生医療製品については、今後も、臓器機能の再生等を通じて、重篤で生命を脅かす疾患等の治療等に、ますます重要な役割を果たすことが期待される。特に、iPS細胞の研究など再生医療に資する知見・技術は日々進歩し続けている段階であること等を踏まえ、再生医療製品の品質、有効性及び安全性を維持しつつ、迅速に開発が行われ承認されるための支援策が求められている。

② 我が国の現行の薬事法では、再生医療製品など先端技術を用いた製品について、法制度上どのように取り扱うべきなのか知見が確立しているとは言い難い。そのため、医療機器と同様に、再生医療についても、医療関係者が主体となった診療技術の開発に伴う臨床研究の果たすべき役割が大きいことから、厚生労働省においては、臨床研究やその実施体制を担当する部局の間での連携を図り、再生医療製品の製造業界の実情を把握し、再生医療製品の特性を踏まえた制度の在り方についても検討するべきである。

③ なお、再生医療製品については、今までも、再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」にて議論を行い、平成23年3月に、再生医療製品の有効性・安全性の評価、管理の在り方等について提言として取りまとめた。今後は、この提言の見直しや医療機関における培養施設の要件の検討等も含めフォローアップを行うことが必要である。

再生医療関係のガイドラインの作成状況について

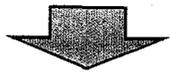
臨床研究から治験、薬事承認審査までの切れ目ない移行を円滑に進めるためのガイドラインを順次作成している。

- ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
[ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針]
(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0208003号 2008年2月8日)
- ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて
(厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室 2008年3月12日)
- ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について
(厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発0327025号 2008年3月27日)
- ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
[ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針]
(厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第0912006号 2008年9月12日)
- ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて
(厚生労働省医薬食品局審査管理課 2008年10月3日)

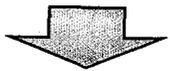
再生医療製品に係る薬事制度検討の 今後の論点の例

- 企業、医療関係者が関与する再生医療製品の開発・供給形態を踏まえた規制のあり方
- 将来的なiPS細胞を用いた開発などの特徴を踏まえた規制のあり方

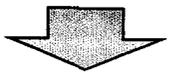
再生医療の特性



臨床研究・治験



薬事承認審査



市販後のフォロー

① 再生医療の定義と区分

② 臨床研究から薬事承認審査までの切れ目ない移行を可能にする仕組みのあり方

③ 再生医療製品の製造のあり方

④ 安全性の確保

再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする 制度的枠組みについて

平成23年3月30日

再生医療における制度的枠組みに関する検討会

はじめに

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」においては、平成21年度「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」その要件等を取りまとめ、平成22年度は、「再生医療にふさわしい制度を実現するため、自家細胞と他家細胞の違いや、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組み」を検討事項として6回にわたり議論を行ってきた。

平成22年度の検討範囲としては、「共同での診療」の範囲を超えた、医療機関外の第三者が製品化する場合で、かつ、自己・同種細胞由来製品とも一定以上の細胞・組織の加工注)を行うものとした。

また、現行の薬事法、医療法といった現行の法制度にとられずに制度的枠組みについて検討するため、

- 有効性・安全性の評価、管理のあり方について
 - － 個別品目の承認審査・市販後安全対策が必要か
 - － 行政が承認審査を行うべきか
- 質の高い製品を迅速に開発する方策について
 - － 開発初期からの助言・相談について
 - － 確認申請のあり方
 - － 臨床研究・治験促進策
 - － 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等
 - － その他必要な事項

を中心に議論していくこととした。

検討会では、21年度中に行われた海外調査結果の報告、検討会委員、検討会オブザーバー、海外規制当局等から、上記検討事項を中心にヒアリングを行い、議論を行ってきた。

今般、検討会での議論を踏まえ、有効性・安全性の評価、管理のあり方、質の高い製品を迅速に開発する方策について提言としてとりまとめたので報告する。

なお、再生・細胞医療に関する知見・技術は日進月歩であり、本検討会での様々な意見も踏まえ、引き続き国内外の情報を収集、評価すると共に、より再生・細胞医療に相応しい制度となるよう、本検討会の提言の見直しも含めフォローアップを行うことが必要である。

また21年度の「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」の中で、再生医療・細胞医療技術の共通的な事項として、医療2機関が確保すべき要件を取りまとめており、これについて、医療機関の他、国民に対してもわかりやすく周知するとともに、必要に応じ、更なる対応を検討することが求められる。

注) 疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すこと。

目次

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について
2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について
 - (1) 開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設
 - (2) 確認申請のあり方
 - (3) 臨床研究・治験促進策
 - (4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等
 - 1) 相談・審査の迅速化・質の向上
 - 2) 評価指針・基準等の作成・明確化
 - 3) 患者数が極め少ない医薬品・医療機器の審査 についての考え方
 - (5) 開発支援について
 - 1) 希少疾病用医薬品・医療機器(オーファンドラッグ・デバイス)の指定要件の柔軟な運用等
 - 2) ベンチャー企業支援
 - (6) その他必要な事項
 - 1) 海外規制当局との連携
 - 2) 関係学会との連携
 - 3) その他

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

- 欧米では、再生・細胞医療製品について、医療機関外の第三者が製品化する場合は、自己・同種細胞由来製品とも、薬事関連法に基づき、規制当局による個別承認が行われており、米国では生物製剤(biologics)又は医療機器として、EUでは医薬品の一つのカテゴリとして規制されている。
- 本検討会では、再生・細胞医療製品について、個別品目の承認審査や安全対策が必要かどうか、必要な場合は行政がこれらの承認審査等を行うべきかについて議論を行った。
- 細胞の加工により、元となる細胞とは異なる性質を有し、自己細胞由来製品であっても処理工程に付随するリスク、品質の一定性のリスク等が存在することから、品目毎に承認審査や安全対策を行政が行うべきという意見が大勢であった。
- 一方で、再生・細胞医療製品のうち自己細胞由来製品の加工について、同種由来製品に比べ安全性が高いと考えられること、医師が患者の状態を見ながら医師主導で行われる医療であることから、医療法の政令8業務へ細胞加工業を追加し、医療法の枠内で施設認定する、又は、薬事法の枠内で医薬品・医療機器とは独立した新たなカテゴリーを創設し、第I相臨床試験において数例で安全性確認ができれば速やかに製造販売承認を行い、加工プロセスを認可する制度とし、その後事後チェックを十分に行う体制とすべきではないかとの意見も出された。
- これに対し、自己細胞由来製品は安全で同種細胞由来製品は問題という理由はウイルス感染等の点を除けばなく、自己細胞由来製品であっても同種細胞由来製品と同様に、品目毎に安全性、有効性等をエビデンスに基づき議論することが必要である、問題が起こってからでは遅いので、事前に確認すべきことは確認する必要がある、医療行為と製品化は区別すべきで、品目の有効性・安全性等をいかに確保すべきかを考えた場合、品目毎に行政が承認等を行うことが必要、との意見が出された。
- これらの議論を踏まえ、本検討会では、我が国における再生・細胞医療製品の有効性・安全性の評価、管理については、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品とも、品目毎に行政による承認審査、安全対策等が必要であることを確認した。
- 個別品目毎に品質、安全性、有効性を確認し、市販後の安全対策及び製造管理・品質管理を行政が行う点に関し、新しい法体系の下に行うか、薬事法の下で行うかについて、品目毎に行政による承認及び安全対策を行う点は現行の薬事法による規制体系と同じであることから、薬事法の下で行うことが現実的と判断した。
なお、自家細胞由来の医療に関しては、医師が治療法を決め、患者との契約において細胞を採取した段階で実質品目承認が行われており、薬事法で上乗せの品目承認は必要ではないのではないか、現行の薬事法は再生・細胞医療を想定しておらず、自己細胞由来の再生・細胞医療製品の規制を行うことはできないとの意見も出された。
- また、評価を行う機関について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)以外の機関をつくるべきとの意見も出されたが、新たな機関を指定/設立することは体制整備、質の確保などを考えると現実的ではなく、PMDAの審査・相談等の対応姿勢・質の向上を進めていくべきとした。
- なお、自己細胞由来、同種細胞由来製品は、元となる細胞由来のウイルス等の感染性因子の評価、管理の点等で異なることから、これまでも、「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針をその由来により分けるなどの取扱いを行ってきた。また、対象となる疾患、その重篤性などにより、個別製品の評価なども異なることから、これまでも、次世代医療機器評価指標(重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生)などを作成してきたところである。
その評価、管理手法等については、自己細胞、同種細胞など細胞の違い、対象・目的等の違いにより個別に判断することが必要である(2.(4)2参照)。

2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

- 再生医療のいち早い実現化のため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省は、文部科学省が新たな再生医療技術に関する基礎研究を推進する、経済産業省が再生医療の実現化を支える産業基盤を構築する、厚生労働省が再生医療の臨床研究の推進を行うといった、各省が協働で実施する「再生医療の実現化ハイウェイ」を平成23年度に予算に盛り込んだところである。これにより、3省が連続的に支援を実施することが可能な仕組みを構築し、基礎研究から臨床研究へのシームレスかつ迅速な移行を可能とすることで、再生医療をいち早く実現化することを目指しており、これらの取組みを着実に進めることが重要である。
- 本検討会では、製品の品質、安全性、有効性を維持しつつ、必要な製品が迅速に開発されるための制度改正、支援策などの方策について検討を進めた。

(1) 開発初期からのPMDAによる助言・相談制度の創設

- 再生・細胞医療製品の開発の早期段階は、我が国では研究者が主導して行われることが多く、品質、非臨床試験などを経て、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく確認を受けて臨床研究が行われる。その後の製品開発を効率的に進めるためには、承認審査等を担う規制当局と開発初期の段階から必要なデータ等について調整していくことが有用であるが、現在のPMDAの相談ではそのような相談を対象としたものは設けられていない。
- 欧米では、日本のように臨床研究、治験の区別が無く、開発初期の段階から行政による相談事業が実施されており、また相談料・アクセス面等から、開発者にとって相談が受けやすい取組みがなされている。
 - ・ FDA (Food and Drug Administration) : pre-IND (Investigational New Drug) 相談、pre-IDE (Investigational Device Exemption) 相談 (無料)
 - ・ EMA (European Medicines Agency) : 中小企業、先端医療製品は相談料の割引 (仏、独、英国でも相談事業を実施)
 - ・ PEI (Paul Ehrlich Institute) : イノベーションオフィスでの相談
- 我が国においても、再生・細胞医療製品の開発を促進するためには、PMDAが、製品の開発初期の段階から開発者に対し、薬事法での承認に必要なデータの範囲やその取得に向けての指導・助言を含めた相談事業を行うこと、また、特に再生・細胞医療製品の分野では、開発初期段階は研究者やベンチャー企業が関わるが多いことから、研究者やベンチャー企業が利用しやすいように相談料を安く設定すること等が必要であることを確認した。
- 本確認事項も踏まえ、厚生労働省は平成23年度予算にもり込まれた薬事戦略相談事業を事業化し、その活用を図ることが重要である。
- 薬事戦略相談では、現在の確認申請で行われている品質・安全性に関する事項だけでなく、治験のプロトコルの議論も合わせて行うこと、また、PMDAは相談を受付けた後の早い段階から、関係する専門家に意見を求め、対面で相談する場合は、相談者、PMDA、関係する複数の専門家が同席して議論し、相談の議事録は仮に意見が一致しない点はその旨を記載するなどして、関係者の合意の上で作成すべきである。

再生・細胞医療製品に関しては専門家が限られる場合が想定される。相談にあたって適切な専門家がPMDAの既存の専門委員に含まれていない場合は、新たな専門委員を追加するなどの対応も必要である(2. (6)2参照)。なお、専門家が適切に選出されるよう、必要とされる専門性を考慮し、利益相反について透明性を確保することが重要である。

また、下記のように確認申請が薬事戦略相談により代替されることとなるが、スムーズな代替が行われるよう、厚生労働省は、確認申請との相違点を含め、薬事戦略相談について周知し、確認申請制度の廃止と薬事戦略相談事業の実施の間に空白期間が生じないよう十分に留意すべきである。さらに、既に確認された品目及び確認申請中の品目の取扱いを明確にし、特に、確認申請と薬事戦略相談を重複して課すことのないよう十分に留意すべきである。

(2) 確認申請のあり方

- 再生・細胞医療製品に係る確認申請は、平成11年より導入された制度であり、人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、このような治療技術に利用される人又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品・医療機器の品質及び安全性を確保することを目的としている。現在までに、13件が申請され、このうち9件が確認されている。
- 確認では、治験開始にあたっての必要データについて審査側と協議することができる等のメリットがある一方で、治験開始に近い確認申請時点でデータの不足が指摘された場合、新たなデータ取得に時間がかかり、開発が遅延する等の問題が指摘されている。
- また、確認申請は欧米にはない日本独自の制度であり、欧米では主に治験に先立つ事前相談で問題点を整理している。
- 確認申請については、
 - ・ 制度導入時と比較して経験が蓄積し、明確なリスクについては対応可能となっていること
 - ・ 「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等の指針が整備されてきていること
 - ・ 薬事戦略相談の中で開発初期から相談を行うことで、確認申請で行われている品質、安全性の確認について、開発の早い段階から問題点を整理した上で得られたデータの確認を行うなど、前倒して実施することが可能となること等を踏まえて、確認申請制度については廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当であることを確認した。
- 治験開始に向け治験届が提出された際には支障なく治験実施が認められるよう、治験開始までに必要とされるデータ等について、もれなく薬事戦略相談を活用して事前に確認しておくように周知を図るべきである。併せて、治験届の際にデータ等が不足している場合は治験実施が認められないこともあらためて周知すべきである。なお、治験届の調査は30日となっているが、仮に調査に支障が生じるような場合は、行政機関が保有する情報の公開に関する法律を参考に、調査期間延長について条文に加えるなどの検討も必要ではないかとの意見も出された。
- また、治験前の品質及び安全性の確認にあたっては未知のリスクは排除しきれないものであるが、薬事戦略相談においても、経験を蓄積し、専門家と協議しつつ適切に対応し、その質的向上に不断の努力を傾注すべきである。

(3)臨床研究・治験促進策

- 個別品目の有効性、安全性を評価するためには、臨床試験データは必須であり、臨床研究、治験の促進が重要である。
- 我が国においては、臨床研究には、研究計画の内容に応じて「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「臨床研究に関する倫理指針」等の各指針が適用され、治験には医薬品・医療機器の臨床試験の実施の基準(GCP: Good Clinical Practice)が適用される。GCPでは、承認申請の資料として試験結果が利用されることから、モニタリング、監査、データの保管義務など、データの信頼性の確保に関する規定がより厳密となっている。
- 欧米では我が国のような臨床研究と治験の区別はなく、原則として臨床試験にはGCPが適用されている。また、GCP対応の臨床試験が可能なように、医療機関側の臨床試験実施体制が整備され、また、医療機関間のネットワークなどで、臨床試験の届出など必要な手続きについての支援体制や、研究費が充実している。
- 我が国においてすべての臨床研究にもGCPを適用してはどうかという意見もあるが、現状では欧米と同様に原則すべての臨床研究にGCPを適用するのではなく、臨床研究・治験の特色を生かしつつ進めることが効率的であるとの指摘もなされた。
- 我が国においては再生・細胞医療製品の開発は研究者主導で行われる場合が多く、それらのデータを可能な限り早期に承認申請に活用していくために、開発の方向性、仕様等が固まった段階から医師主導治験で行うことが効率的である。現状では、医療機関の実施体制が不十分、費用負担が大きい等の課題があるが、実施医療機関の体制整備費、治験薬の製造、プロトコール作成、データ管理業務、治験相談等の費用を補助する等の支援、さらには研究費の拡充を行うことで、医師主導治験が更に活用されることが必要である。
- 臨床研究であっても、保険併用の対象(第3項先進医療、いわゆる高度医療)とするには、高度医療評価会議の第三者によるチェックが必要となり、一定の科学性、データの信頼性が担保される。そのため臨床研究は速やかに高度医療または治験に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる。出口を見据えた開発を行うことが重要であり、高度医療のデータについても、薬事戦略相談等を利用して製品開発における位置づけを早期から明確にし、速やかな開発につなげるべきである。
- 文部科学省では平成23年度予算において、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を推進することとしている。全国7か所の大学等の研究機関に、GCPに準拠した臨床研究を行うための体制を整備するとともに、出口を見据え、医師主導の治験又は高度医療として臨床研究を実施することにより、必要なデータをより早く効率的に収集するなど、日本発の医薬品・医療機器等の迅速な開発を目指す。
- 厚生労働省では、世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出することを目指し、「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」により、早期・探索的臨床試験段階の支援を行うため、平成23年度予算に盛り込んだところであり、事業の円滑な実施が求められる。
- 我が国のGCPは国際的に調和されたICH-GCP(ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)に基づいている。しかしながらその運用面においては欧米と比べて負担が多いとの指摘もある。厚生労働省ではこれまでも「治験のあり方に関する検討会報告書」(平成19年)等を踏まえ、治験契約の規定の見直しなどその改善を図ってきた。今後とも治験の実施状況を見つつ、必要な改善を検討していくことが必要である。
- 我が国の臨床研究／治験に患者が参加しやすくなるよう、治験に対する患者の理解普及、情報伝達が必要である。厚生労働省では、患者・国民に対する臨床研究・治験の普及啓発と、臨床研究・治験に関する情報伝達を改善するため、患者・国民への情報提供のためのポータルサイトとして臨床研究(試験)情報検索(Japan Primary Registries Network)を構築するなどの取組みを行ってきた。臨床研究・治験の透明性を確保し、被験者保護とその質が担保されるよう、引き続きこれらの取組みを進めていくことが重要である。
- また、臨床研究／治験ではインフォームドコンセントが必要である。適切なインフォームドコンセントが行われるよう、臨床研究／治験依頼者又は実施者は、必要な情報を医療関係者、被験者に届けることが必須である。

(4) 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等

1) 相談・審査の迅速化・質の向上

- よりよい製品をより早く承認するためには、相談・審査体制の充実強化が必要である。PMDAは平成19年に再生・細胞医療製品等の審査を担当する生物系審査第二部を新設し、体制の強化を行ってきたが、引き続き薬事戦略相談を含めて、相談体制、審査体制の充実強化を行っていくことが必要である。
- 再生・細胞医療製品には新たな技術が用いられたり、新たな指標が利用されたりすること等から、人員の拡充だけでなく、評価にあたる審査官の人材育成も重要である。FDAでは最新技術を習得するための特別の研修はないが、審査官が研究も行い、関連学会へ積極的に参加するなどにより最新技術への対応を図っている。PMDAは、審査員の関連学会への参加や医療現場での経験等により最新の研究状況を把握したり、可能な範囲で積極的な産学官の人事交流により、ベンチャー企業を含む企業等の開発現場のノウハウを理解したりするなど、研修事業を充実していくべきである。
- 再生・細胞医療製品については、米国では生物製剤あるいは医療機器、EUでは医薬品の一分類として規制されている。我が国では米国と同様の考え方により医薬品か医療機器に分類して規制している。しかしながら再生・細胞医療製品によっては医薬品、医療機器に分類することが容易でないものもある。米国ではそのため、コンビネーションプロダクト課(Office of Combination Products)を設け、開発初期の段階から開発者の求めに応じて医薬品、生物製剤、医療機器の分類、審査担当センターの指定を行い、その後の開発、相談、審査が効率的に行えるよう取組んでいる。なお、複数のセンターにまたがる場合は、担当するセンターに他の関係するセンターが協力し、相談、審査にあつている。我が国においても、今後の開発を支援するために、開発初期の段階から分類について相談を受け付ける相談窓口の設置を検討すべきである。
- また、相談・審査の迅速化、サービス向上のために、審査機関の競争原理を導入してほしいという意見も出され、PMDAは相談・審査の迅速化及び質の向上、サービス向上に更なる努力をしていく必要がある。

2) 評価指針・基準等の作成・明確化

- 再生・細胞医療製品は化学合成の医薬品や一般的な機械器具とは異なり、品質、安全性、有効性について既存の基準や評価を当てはめることが困難な場合があることが指摘されている。そのため例えば、自己細胞由来製品、同種細胞由来製品といった原料となる細胞の違い、皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など用途の違いを踏まえながら、再生・細胞医療製品の特性も考慮した評価指標、指針・基準の明確化が必要である。
- 厚生労働省ではこれまでも、品質・安全性の関連では、「ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、次世代医療機器評価指標(重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、関節軟骨再生)などを作成してきたが、未だ不十分であるとの指摘がある。評価指針・基準等の作成により再生・細胞医療製品の品質・安全性等について考え方を明らかにすることが、その開発計画の策定にも資することから、ES、iPS細胞由来製品など原料となる細胞や、歯根膜など対象分類に応じた、評価指針等の作成を迅速に進めていくことが必要である。なお、評価指針・基準等の運用にあたっては、その時点での学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケースバイケースで柔軟に対応することが必要である。

3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 米国では対象患者数が4千人以下の医療機器について、人道的使用医療機器免除規定(HDE: Humanitarian use Device Exemption)がある。この規定では、まず申請に基づき人道的使用医療機器(HUD: Humanitarian Use Device)として指定を受け、必要なデータ収集がなされた後、HDE承認審査においては、他の治療法や医療機器がないこと、不合理なあるいは重大なリスクが生じず、予想される便益(Probable Benefit)がリスクを上回ると判断される場合、有効性の要件(有効性を証明する科学的に確実な臨床試験(scientifically valid clinical investigations)結果)が免除される。なお、承認後は治験審査委員会(IRB: Institutional Review Board)のある施設でIRBの承認が必要などの制限がある。
- 我が国ではHDEという制度はないが、米国においてHDEで承認された同一の医療機器を追加の臨床試験無く審査を行った例があるなど、日本国内での臨床試験だけでなく、海外での臨床試験成績やその他の情報、市販後の安全対策などを総合して、リスクベネフィットの判断を行い、承認の可否を決定している。
- 再生・細胞医療製品では、対象患者数が極めて少ないものが多いと考えられることから、患者数が極めて少ない医薬品・医療機器について審査の考え方を以下のように整理した。

患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 薬事法において医薬品や医療機器は、その使用によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に承認される。その評価には、臨床試験成績は必須であるが、医薬品又は医療機器によっては対象となる患者数が少ないため、大規模な臨床試験が実施困難な場合がある。このような場合は、我が国において実施可能な臨床試験を行い、その結果や、海外臨床試験成績その他の情報、市販後の情報収集計画や安全対策、疾患の重篤性、既存療法との比較等を含めて、リスクベネフィットをケースバイケースで総合的に評価する。
- なお、臨床試験の患者数や実施方法などについては、対象疾患、対象患者など個々の製品により異なることから、個別にPMDAの治験相談などで意見交換し、確認することが必要である。
- 市販後の対策としては、例えば、製造販売後臨床試験、全症例の登録による製造販売後調査、有効性・安全性のデータを引き続き収集集中であること等について医療関係者や患者への情報提供などが考えられる。これらを必要に応じ承認条件として付すことで、市販後の情報収集、医療関係者、患者への情報提供、必要な対策を迅速にとると共に、保健衛生上の危害防止を図ることとする。

(5) 開発支援について

1) 希少疾病用医薬品・医療機器(オーファンドラッグ・デバイス)の指定要件の柔軟な運用等

- 希少疾病用医薬品・医療機器については、指定を受けることにより、優先的な治験相談・審査の実施、申請手数料の減額、再審査期間の延長、試験研究費への助成金の交付、税制措置上の優遇措置を受けることが可能となり、その開発を促進している。
- 希少疾病用医薬品・医療機器の指定においては、①対象患者数が本邦において5万人未満であること、②難病等、重篤な疾病を対象とするとともに、ア)代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと、又は、イ)既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されるなど、特に医療上の必要性の高いものであること、③対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であるとみとめられることの3点を指定要件としている。
- このうち「開発の可能性」に関して、医薬品では海外での臨床試験成績を含めて探索的試験結果をもとに判断することが一般的である。
- 再生・細胞医療製品については、第Ⅰ相から第Ⅲ相といった臨床開発のステージを明確に分けることが困難となる場合が考えられるため、画一的な取扱いをせず、指定にあたっての開発の可能性の取扱いについては柔軟な運用が必要である。
- さらに再生・細胞医療製品は希少疾病等を対象としたものが多いと考えられ、その開発を促進するために、希少疾病用医薬品・医療機器を開発するための試験研究費の助成金の充実などを進めていくべきである。

2) ベンチャー企業支援

- 米国ではベンチャーキャピタルなどがベンチャー企業の活動を広く支援しているが、我が国ではこれらの活動が活発ではない。
- 我が国では、産業革新機構が投資を中心とする活動を通じて、次世代産業・新興企業の育成と蓄積、既存企業の革新を通じた次世代産業の成長をめざした事業を行っている。再生・細胞医療製品関係ベンチャーへの投資インセンティブを促すような基盤整備等が必要である。
- 多くの創業ベンチャーについては、単に資金だけの問題ではなく、事業化プロセスのグランドデザイン、治験プロトコール設計、資金調達時の事業計画、知的所有権の範囲とその帰属についての検討が十分になされていないなどの課題があるとの見解が産業革新機構から示された。一方、それらの指導を含めて対応することが産業革新機構に求められるものであり、対応が不十分ではないかとの意見も出された。
- また、将来的に事業として育ち、グローバルに展開していくようなものへ投資を行うことも求められる。
- 特に、再生・細胞医療製品の分野では開発初期段階は研究者やベンチャー企業が多いため、経済面等からベンチャー企業等がPMDAの相談を受けやすい制度を検討すべきである。(2.(1)参照)

(6)その他必要な事項

1)海外規制当局との連携

- 本検討会では米国FDA、独国PEI、仏国AFSSAPS (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante) から専門家を招聘し、海外での取組み等を聴取した。再生・細胞医療製品についてはFDA、EMAなど海外規制当局も必要な基準等の整備を進めているところであり、我が国を含めた関係国との情報交換等が進められている。今後、海外規制当局とも協調しつつ必要な基準等の作成を進めていくべきである。
- 我が国はFDA、EC/EMAなどと医薬品等の守秘情報に関する協力を結んでおり、これまでも医薬品、医療機器の審査、安全性情報の交換を行っている。再生・細胞医療製品についてもこの協力の下で審査、安全性情報の迅速な交換を進めていくべきである。

2)関係学会との連携

- 再生・細胞医療製品については開発初期の段階では主に研究者により開発が進められる。これらの製品開発を進め、また、PMDAによる相談・審査が円滑に進められるためには、開発状況、懸念点の把握や共有が重要であり、そのための関係学会と規制当局との意見交換の場を設けることが有用である。
例えば、PMDAは日本再生医療学会と関心事項について継続的に意見交換を行うことで合意し、すでに意見交換を開始しており、このような取組みを積極的に行っていくことが重要である。
- 再生・細胞医療製品の多くは対象患者が少なく、また、治療に関わる専門家も限られる。薬事戦略相談、治験相談(申請前相談含む)、承認申請後の専門協議において、必要とされる専門家を確保していくため、専門家の把握とPMDAのプール委員の人材の育成を学会と連携して進めるべきである。

3)その他

- 質の高い再生・細胞医療製品の実用化のためには、企業、医療機関、学会、行政等の関係者すべてが、科学技術の進展等に対応できるよう、努力を重ねること必要であるとともに、我が国の技術が国際的にも広く発信できるよう、イノベーションを促進する支援体制の整備が求められる。
- 承認取得がゴールではなく保険収載までが製品開発のパッケージであることを認識すべきである。

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」委員名簿

座長 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科 教授
阿曾沼 元博	国際医療福祉大学国際医療福祉総合研究所 教授
伊藤 たてお	日本難病・疾病団体協議会代表
稲垣 明弘	日本歯科医師会 常務理事
小澤 洋介	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役
片倉 健男	国立医薬品食品衛生研究所 スーパー特区対応部門
神山 美智子	弁護士
木村 壮介	独立行政法人 国立国際医療研究センター 病院長
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授
鈴木 和博	国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部長
高杉 敬久	日本医師会 常任理事
土屋 文人	社団法人 日本薬剤師会 副会長
花井 十伍	ネットワーク医療と人権 理事
早川 堯夫	近畿大学薬学総合研究所長
前川 平	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授
武藤 誠太郎	アステラス製薬株式会社 執行役員 研究本部副本部長
毛利 善一	日本ケミカルリサーチ株式会社 取締役執行役員 開発本部長
森尾 友宏	東京医科歯科大学・大学院・発生発達病態学分野・准教授、細胞治療センター長
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授