

Ⅲ 創薬研究と臨床研究

「医薬品医療機器法と再生医療等安全性確保法」

平山佳伸（前立命館大学教授）

1. 医薬品医療機器法

- (1) 業として医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬部外品、化粧品を製造販売する場合には本法を遵守する必要がある。このうち、医薬品、医療機器とは、①疾病の診断・治療・予防に使用すること、または②身体の構造・機能に影響を及ぼすことを目的とするものである。再生医療等製品とは、疾病の治療・予防に使用すること、または身体の構造・機能の再建・修復・形成に使用することを目的とする細胞加工製品及び疾病の治療に使用することを目的とする遺伝子治療用製品である。
- (2) 医薬品、再生医療等製品の製造業、製造販売業、販売業は都道府県知事等の許可（海外の製造所は認定）が必要である。許可の要件として、薬剤師など一定の知識や資格を有する者を責任者とするとともに、製造業では薬局等構造設備規則、製造販売業では GVP（Good Vigilance Practice）及び GQP（Good Quality Practice）、販売業では薬局等構造設備規則及び業務体制省令が規定されている。医療機器の場合は、製造業の登録、製造販売業及び修理業の許可、販売業及び貸与業の許可・届出等の規定がある。
- (3) 医薬品、再生医療等製品は、1 品目毎に厚生労働大臣の製造販売承認が必要である。医療機器は、ヒトに対するリスクの程度に応じて3分類され、そのうち、リスクの高い高度管理医療機器のほとんど及び管理医療機器の一部は、医薬品と同様の承認制、管理医療機器と高度管理医療機器のうち評価基準が作成された品目は、厚生労働大臣の登録を受けた登録認証機関による第三者認証制、リスクのほとんどない一般医療機器は届出制である。
- (4) 品目の承認の基準として承認拒否事由が規定され、①申請された効能・効果が認められない、②有効性に比較して著しく有害な作用を有することにより、使用価値が認められない、③性状・品質が保健衛生上著しく不適当などに該当しないことを認められれば承認される。そのために申請者は、表1（医薬品）、表2（医療機器）、表3（再生医療等製品）に示すような項目に関する各種試験を実施したうえで、審査を受けなければならない。多くの試験についてはその方法がガイドラインとして示されているが、医薬品に関する多くは ICH（医薬品規制調和国際会議）の場で国際的に調和したものが作成されている。また、試験の実施に当たって、安全性に関する非臨床試験は GLP（Good Laboratory Practice）、臨床試験（治験）は GCP（Good Clinical Practice）を遵守しなければならない。臨床試験の実施時には事前に治験計画を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に届け出なければならず、治験実施時に発生した重篤な副作用は規定の期間内に報告しなければならない。PMDA は、治験の計画などについて対面相談を実施している。

表 1 製造販売承認申請時の添付資料（医薬品）

イ	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
ロ	製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
ハ	安定性に関する資料
ニ	薬理作用に関する資料
ホ	吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
ヘ	急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料
ト	臨床試験等の成績に関する資料
チ	添付文書等記載事項に関する資料

表 2 製造販売承認申請時の添付資料（医療機器）

イ	開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
ロ	設計及び開発の検証に関する資料
ハ	基本要件基準への適合性に関する資料
ニ	リスクマネジメントに関する資料
ホ	製造方法に関する資料
ヘ	臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料
ト	製造販売後調査等の計画に関する資料
チ	添付文書等記載事項に関する資料

表 3 製造販売承認申請時の添付資料（再生医療等製品）

イ	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
ロ	製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
ハ	安定性に関する資料
ニ	効能、効果又は性能に関する資料
ホ	体内動態に関する資料
ヘ	非臨床安全性に関する資料
ト	臨床試験等の成績に関する資料
チ	リスク分析に関する資料
リ	添付文書等記載事項に関する資料

- (5) PMDA は申請者が提出した添付資料に基づき、データの信頼性や GLP、GCP の遵守状況を調査したうえで、審査を行い、審査報告書を作成し、厚生労働大臣に提出する。あわせて製造所の GMP 調査を行う。厚生労働大臣は、薬事・食品衛生審議

会に承認の可否を諮問し、その答申に従い、承認を与える。再生医療等製品には、条件及び期限付き承認があり、この場合は、期限内に必要な調査等を実施し、正式な承認の可否を審査することになる。

- (6) 医薬品は、市販時には承認時に作成された医薬品リスク管理計画（RMP）に基づいて、安全対策を実施する。市販直後6ヶ月間は市販直後調査により重点的に安全対策を行い、また、副作用報告制度により新たに発生する副作用を添付文書に追加するなどの対応をとる。添付文書の改定時には事前に PMDA に届出なければならない。RMP に従い、承認までに得られなかった患者層の副作用発生状況の調査などの製造販売後調査を GPSP（Good Post-marketing Study Practice）を遵守して実施し、通常、承認から8年後（希少疾病用医薬品の場合は10年後）再審査を受ける。また、医学薬学の進歩に対応し、新たに見直しが必要な場合は、再評価が行われる。医療機器の場合、必要なものについて、使用成績評価制度がある。
- (7) 医薬品、医療機器のうち、生物を原材料等にする製品は、感染因子混入による健康被害の可能性があるため、「生物由来製品」と分類し、その中でも感染リスクが特に高い血液製剤などは「特定生物由来製品」として、他の医薬品などの規制に加えて特別な規制が行われている。原料から最終使用者に至るトレーサビリティを確保するための表示や製造・使用記録の長期保存、感染リスクのインフォームドコンセントの義務付け、感染症報告、感染症定期報告などである。再生医療等製品も、再生医療等製品、指定再生医療等製品と分類して同様の規制がある。
- (8) 医薬品、再生医療等製品による副作用被害に対する補償のために副作用被害救済制度が、また、生物由来製品、再生医療等製品による感染被害には、感染被害救済制度がある。両救済制度とも PMDA が運営し、救済対象であるかどうかの判定は厚生労働省の薬事・食品衛生審議会が行っている。

2. 再生医療等安全性確保法

- (1) 細胞加工物を再生医療等の目的で患者に提供するためには、医薬品医療機器法による場合以外に、臨床研究や自由診療による場合がある。後者の場合には、これらを「特定細胞加工物」と定義した本法を遵守しなければならない。
- (2) 再生医療等をリスクに対応して3分類し、それぞれの分類別に規制の内容が異なる。iPS細胞やES細胞を用いるような新規性がありリスクが高い場合を第1種、体性幹細胞を用いるような実施例がありリスクが中程度の場合を第2種、体細胞を加工するなど実施数が多くありリスクが低い場合を第3種としている。第3種の場合、実施医療機関で提供計画を作成し、認定再生医療等委員会で審査した後、厚生労働大臣に計画を届出て実施する。第2種の場合は、実施医療機関で提供計画を作成、特定認定再生医療等委員会で審査した後、厚生労働大臣に計画を届出て実施する。第1種の場合、実施医療機関で提供計画を作成、特定認定再生医療等委員会で審査した後、厚生労働大臣に計画を届出、90日の提供制限期間に厚生科学審議会の意見

を踏まえた厚生労働大臣の計画変更命令がなければ実施する。認定再生医療等委員会は。医療機関等が設立するもので、定められた基準を満たし、厚生労働省の認定を受ける。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、高度の審査能力があり、第三者性が強い基準を満たし、厚生労働大臣が認定する。

- (3) 特定細胞加工物を製造する施設（細胞培養加工施設）は、構造設備基準及び製造管理・品質管理等の基準を満たす場合、国内の医療機関内の施設では厚生労働大臣に届出し、また、国内の医療機関以外の施設は許可、海外の施設は認定を厚生労働大臣から受ける。
- (4) 再生医療等を実施する場合、(2)で決定した提供計画に従い、(3)の自施設で製造するか他施設に委託して製造し、患者に使用することになる。重大事態が発生した場合、厚生労働省に報告義務があり、また、実績について1年毎の定期報告が必要である。