



# 医薬品医療機器等法の制度改正に係る要望 -再生医療等製品の特性を踏まえた治療アクセスの改善-

2024年5月16日

厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム

Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM)

# 次期制度改正に向けた厚生科学審議会での議論

テーマ①：ドラッグロスや供給不足などの医薬品等へのアクセスの課題に対応した安全かつ迅速な承認制度の確立

## 背景・課題

- 近年、創薬環境の変化に伴い、日本では医薬品の開発に着手されないドラッグロス問題が拡大していると指摘されており、薬事制度の観点からもアクセス向上の検討が必要。
- 医薬品の供給逼迫が生じた際、現行のスキームでは、既承認製品の製造方法の変更に海外と比べて時間がかかる。

(※) 運用上の課題を含め、昨年7月から「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において検討を進めてきた（現在とりまとめ報告書の最終案を調整中）。

令和6年度第1回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会にて、次期制度改正に向けた議論が進められている。

厚生労働省から提示された「次期制度改正に向けた検討のテーマについて」にて、**再生医療等製品の特性を踏まえた治療アクセスの改善**があげられている。

## ご議論いただきたい事項

- 小児用医薬品のドラッグロス解消に向けた制度的対応（小児用医薬品開発の計画策定の努力義務化、小児用医薬品等の特定用途医薬品に係る制度の見直し等）
- 医療上の必要性の高い医薬品への早期アクセスの確保（条件付き早期承認制度の見直し等）
- リアルワールドデータ（RWD）を利活用した薬事申請対応の充実強化
- 医薬品等の供給不足を踏まえたアクセス改善に向けた制度の見直し（海外代替品等の迅速な導入の仕組み、製造方法等の中リスクの変更カテゴリの追加）
- 医薬品製造業における許可制度（管理者の要件を含む）の見直し
- 適合性調査の見直し
- 国家検定の見直しや都道府県経由事務等の廃止
- **再生医療等製品の特性を踏まえた治療アクセスの改善**

3

# 再生医療業界団体FIRMより 医薬品医療機器等法の改正に係る要望書を提出

## 自家細胞加工製品の規格外品への患者の治療アクセスを確保するための法改正

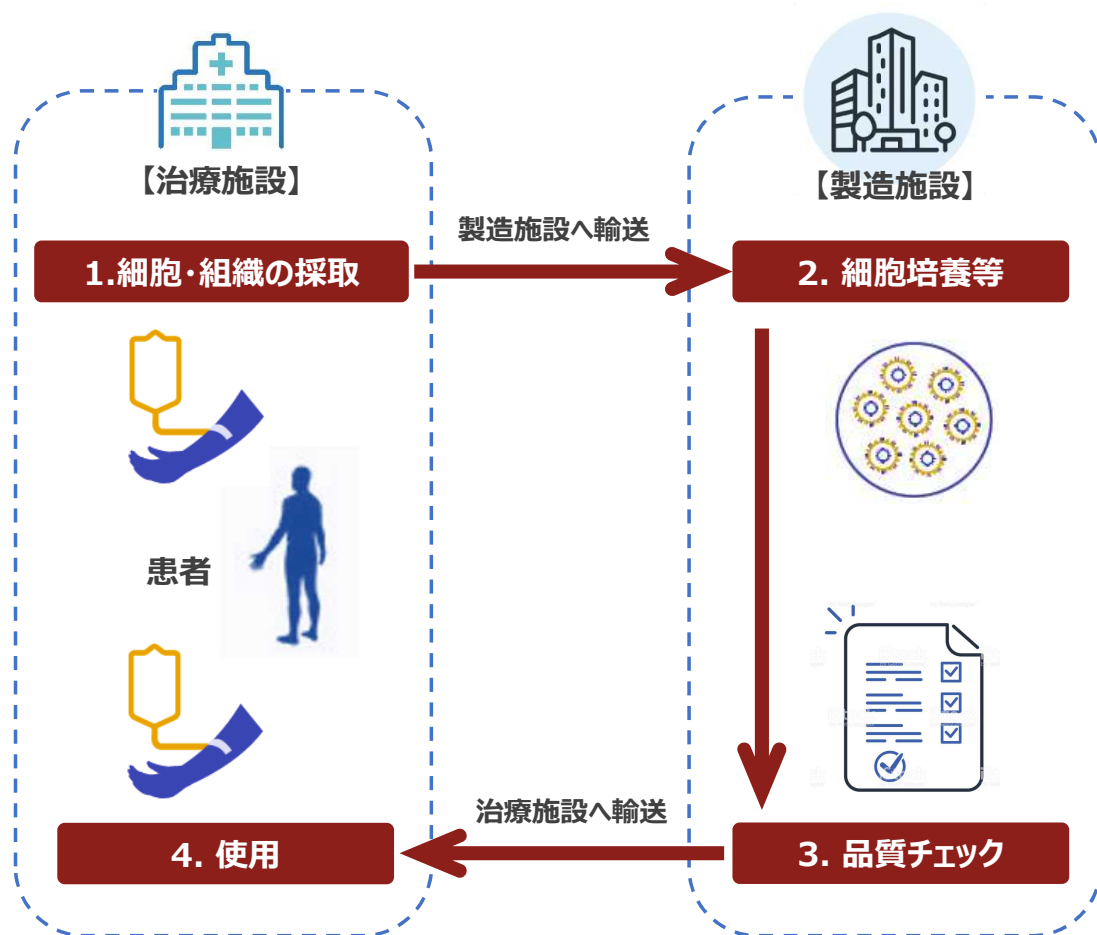
### 【要望事項】

医薬品医療機器等法第65条の5（販売、製造等の禁止）に例外規定を設けて、致死的で重篤な疾患あるいは状態にあり他に治療選択肢のない患者に対して、医師及び患者からの要請を受けた場合に限り、治療を目的とした自家細胞加工製品の規格外品の提供を可能とする改定を要望する。

### 【背景】

FIRMは、規格外品への患者アクセスを重要な課題と捉え、規制当局及びアカデミアと協議を重ねている。FIRMは、令和5年度 医薬品等規制調和・評価研究事業の「自己由来再生医療等製品の規格外品の人道的な供給に関する調査研究」を通じて、一般社団法人 日本再生医療学会と連携して課題解決に向けて取組んでおり、患者から採取した細胞・組織を用いて製造する製品の特性を踏まえた法整備を希望している。

# 自家細胞加工製品とは



- 細胞加工製品は、細胞を主な構成成分としたものであり、細胞・組織を原料として、細胞培養等の加工を含む製造工程を経て、製品化される。
- 自家の製品は、患者自身の細胞・組織を原料として、患者ごとに製造される。
- 品質チェック（出荷試験）を経て、最終製品に求められる品質が確保されたものが、治療施設に輸送され、患者に使用される。

# 規格外品が発生する背景と具体例

## 背景

- 医薬品医療機器等法下で製造販売される製品は、品目ごとに規格が設定されている。
- 自家細胞加工製品は、患者から採取された細胞・組織を原料とする。原料の品質特性は、例えば、患者の全身状態や年齢、前治療歴などの影響により様々であり、変動が大きい。原料のバラつき等により、製造の結果として、製造販売承認書の規格を満たさないもの（規格外品）が一定数発生してしまう。
- 製造販売業者は、承認取得後も継続的に製造方法の改良や規格の見直しを行っている。規格外品の発生を最小限とする努力をしているが、どこかに基準を設定する限り、規格外品の発生を完全に防ぐことはできない。

## 製品規格の項目の具体例\*

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 性状<ul style="list-style-type: none"><li>• 色調</li></ul></li><li>• 安全性<ul style="list-style-type: none"><li>• エンドトキシン</li><li>• 無菌</li><li>• マイコプラズマ</li><li>• VSV-G DNA by qPCR (RCL)</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 純度<ul style="list-style-type: none"><li>• T細胞率</li><li>• 導入遺伝子数 by qPCR</li><li>• 細胞生存率</li></ul></li><li>• 不純物<ul style="list-style-type: none"><li>• 残存ビーズ</li><li>• 残存CD19陽性B細胞</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 確認試験<ul style="list-style-type: none"><li>• CART-19 DNA by qPCR</li></ul></li><li>• 含量<ul style="list-style-type: none"><li>• 総細胞濃度</li><li>• 生細胞数</li><li>• 用量</li></ul></li><li>• 力価<ul style="list-style-type: none"><li>• CAR発現T細胞率</li><li>• IFN-<math>\gamma</math>放出能</li></ul></li></ul> |
|--|--|--|

\*チサゲンレクルユーセルより

- 規格外は、純度や含量に係る規格を中心に、様々な項目で発生しうる。複数の項目で発生する場合もある。

# 規格外品のメディカルニーズと臨床使用実績

## 規格外品のメディカルニーズ

- 再生医療等製品の適用対象は、医薬品や医療機器では治療できない**重篤な疾患・状態にある患者**となることがある。
- 重篤な疾患・状態にある患者では、再度細胞・組織を採取して製造することができない、あるいは、再製造中に患者の容体が悪化して死に至ることがある。
- 患者自身の細胞・組織から製造された唯一の製品が**規格外となって使用できない場合、患者の治療機会が失われてしまう。患者及び医師から、規格外品であっても使用したいとの強い要望がある。**

各国の規制に沿って、人道的観点から規格外品が提供されている。

## 規格外品の臨床使用実績

- 欧米では、規格外品の臨床使用に関する情報が細胞治療レジストリにて収集され、公表されている。<sup>1,2,3</sup>
  1. [Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma | Lymphoma | Blood Advances | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
  2. [Out-of-specification tisagenlecleucel does not compromise safety or efficacy in pediatric acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
  3. [Retrospective multicentric comparison of Out-of-specification and Standard-of-care Tisagenlecleucel infusion for Diffuse Large B-cell Lymphoma | Research Square](#)

# 本邦での規格外品への治療アクセス

- 日本では、**規格外品は未承認品の扱い**である。患者が未承認品へのアクセスを希望する場合、治験→先進医療→患者申出療養の順に利用可能性が確認される。
- **規格外品は、現在、治験の枠組みを利用して患者治療に提供されている。**2024年4月現在、以下の6品目で規格外品が治験下で提供されている。

一般的名称／販売名	製造販売業者	本邦承認年月	試験番号
ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート／ハートシート	テルモ（株）	2015年9月	<a href="#">UMIN試験ID : UMIN000029824</a>
ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞／ステミラック注	ニプロ（株）	2018年12月	<a href="#">jRCT番号: jRCT2013210056</a>
チサゲンレクルユーセル／キムリア点滴静注	ノバルティスファーマ（株）	2019年3月	<a href="#">jRCT番号: jRCT1080224903</a>
アキシカブタゲン シロルーセル／イエスカルタ点滴静注	第一三共（株）→ギリアド・サイエンシズ（株）に承継	2021年1月	<a href="#">jRCT番号: jRCT2013210008</a> <a href="#">jRCT2033230370</a>
リソカブタゲン マラルユーセル／プレヤンジ静注	セルジーン（株）→プリストル・マイヤーズスクイブ（株）（法人統合）	2021年3月	<a href="#">jRCT番号: jRCT2053200162</a>
イデカブタゲン ビクルユーセル／アベクマ点滴静注	プリストル・マイヤーズスクイブ（株）	2022年1月	<a href="#">jRCT番号: jRCT2053220006</a>



# 現行制度での規格外品提供の課題

- 治験での規格外品提供では、以下のとおり、医療機関での医療行為や製造販売業者の活動に大きなひずみや不都合が生じており、持続可能な体制でない。
  - いつ規格外品が発生しても提供できるように、**あらかじめ市販製品を使用する医療機関では、GCPに準拠した治験実施体制の整備・恒常的な維持が必要**となる。この治験に係る製造販売業者の費用と人的負担、医療機関の人的負担は製品の市場浸透・拡大とともに増大する一方である。
  - 医療機関・製造販売業者双方において、**通常製品の使用実施体制**に加え、上記の**治験実施体制**の整備・維持を求められることとなる。**2つの実施体制を並行して運用することは、医療連携、安全性確保の観点からリスクがある。**
  - 規格外品の提供を受ける患者の観点では、治験としての各種手続き（治験製品への転用対応等）を経るため製品搬入スケジュールを変更しなければならず、投与を遅らせなければならない可能性や、通常診療では求められない検査やスケジュール順守等の不利益が生じる可能性がある。
- 治験が実施不可の場合に、先進医療・患者申出療養の利用が検討される。現行制度は、いずれも最終的に保険償還を目指す制度設計であり、「計画作成、定期報告、総括報告、モニタリング、監査、患者フォローアップ、有害事象発生時の対応等」の通常の再生医療等製品の使用では発生しない負担は軽減されず、製造販売業者、医師、医療機関、患者の誰が負担するか変化するだけであるため、規格外品の人道的提供とそぐわないと考える。

患者にとって最善の治療が提供されることにFocusした新たな制度が必要

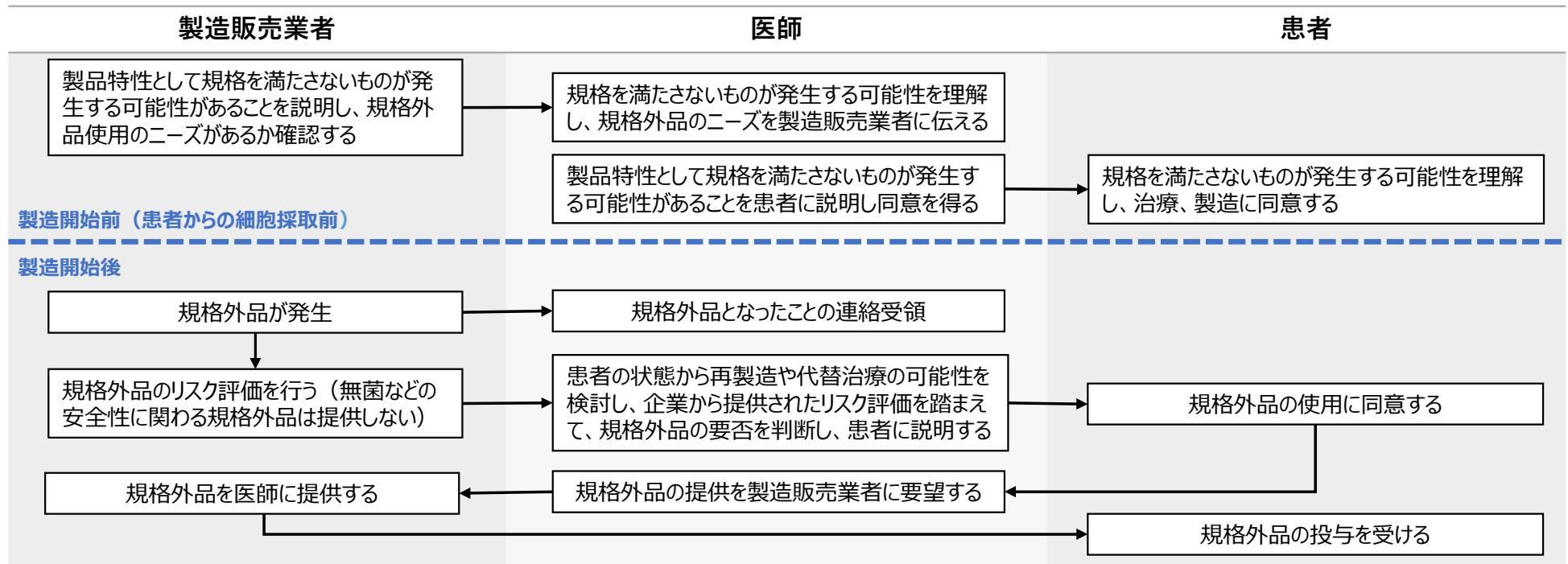


# まとめ

- 自家細胞加工製品では、適切な製造工程を経ても多様な患者背景に起因した規格外品が発生することは避けられず、何らか効果が期待できる品質であっても、法に沿って出荷することはできない。
- 現状の日本では、治療機会を求める患者要望に応えるため、製造販売業者及び医療機関が治験の形で規格外品を提供している。
- 治験での規格外品の提供は、GCP準拠等の対応により医療機関・製造販売業者双方に大きな負荷となっており、恒久的に持続可能な体制でない。
- 欧州における人道的提供の枠組みも参考に、**患者の治療を目的とした規格外品の提供を可能とする持続可能な仕組みづくり**のために、法改正を要望する。

# 參考資料

# 規格外品の提供フロー



- **製造販売業者**は、規格外品に対するリスク評価体制を構築し、**規格外品毎にリスク評価**を行い、評価結果を医師に提供する。**無菌などの安全性に関わる規格外品の場合は提供しない。**
- **医師**は、患者の状態から再製造や代替治療の可能性を検討し、企業から提供された規格外品個別のリスク評価を踏まえて、**医学的に必要と判断し、患者が希望した場合に、規格外品の提供を企業にリクエストする。**

医療上の必要性と患者の希望に基づいて、規格外品が提供される

# 欧米での規格外品への治療アクセス

- 欧米では、**患者治療に主眼を置いて制度設計**されている（対象患者、迅速な治療提供、治療のベネフィット最大化とリスク最小化のための規定）。治験のように、**規格外品の安全性・有効性を評価するものではない。**

地域	米国	欧州
関連規制、ガイドンス	<b>Expanded Access Program</b> source: <ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use: Questions and Answers   FDA</a></li></ul>	<b>先端治療医薬品（ATMP）の例外的投与</b> source: <ul style="list-style-type: none"><li>• <a href="#">Guidelines on GMP specific to ATMPs</a></li><li>• <a href="#">Q&amp;A on the use of OOS batches of authorized cell/tissue-based ATMPs</a></li></ul>
制度主旨	重篤で致死的な疾患あるいは状態にあり、治療選択肢のない患者の治療等に、Investigational drugsの使用を認める。	例外的に、即時に処置が必要な重篤な患者において、他の治療選択肢を考慮した上で規格外のATMPの投与が必要と医師が判断した場合には、規格外品を医師に提供することを正当化している。