

| | |
|---------|------|
| 広島県収受 | |
| 第 | 号 |
| 26.8.18 | |
| 処理期限 | 川 日 |
| 分類記号 | 保存年限 |

薬食機参発 0812 第 5 号
平成 26 年 8 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省大臣官房参事官
（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）
（ 公 印 省 略 ）

再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について

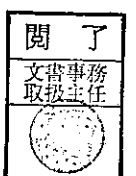
「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号）による改正後の「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 23 条の 25 の規定に基づく再生医療等製品の製造販売の承認に係る取扱いについては、「再生医療等製品の製造販売承認申請について」（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 30 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。）により通知してきたところですが、その細部の取扱いについては下記によることとしましたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知徹底を図るとともに、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いたします。

記

第 1 総則

用語の定義は以下のとおりとする。

1. 「ヒト細胞加工製品」とは、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令」（平成 26 年政令第 269 号）による改正後の「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施行令」（昭和 36 年政令第 11 号。以下「施行令」という。）第 1 条の 2（別表第 2）に定める範囲のものであり、製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成細胞がヒトから採取された細胞・組織又は当該細胞・組織を加工したものである再生医療等製品を指すものである。
2. 「動物細胞加工製品」とは、施行令第 1 条の 2（別表第 2）に定める範囲のものであり、製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成細胞が動物から採取さ



れた細胞・組織又は当該細胞・組織を加工したものである再生医療等製品を指すものである。

3. 「加工」とは、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・分化、細胞の株化、細胞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をいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。
4. 「遺伝子治療用製品」とは、施行令第1条の2（別表第2）に定める範囲のものであり、ヒト又は動物の体内で発現し、製品の効能、効果又は性能の本質となる遺伝子を含む遺伝子発現構成体からなるもので、ヒト細胞加工製品又は動物細胞加工製品以外の再生医療等製品を指すものである。
5. 「コンビネーション製品」とは、単独で流通した場合には医薬品、医療機器又は再生医療等製品に該当することが想定される薬物、機械器具又は加工細胞等（以下「薬物等」という。）のうち、二以上の異なる種類のものを組み合わせて一の医薬品、医療機器又は再生医療等製品として製造販売する製品という。なお、本通知では、コンビネーション製品のうち、キット製品を含む独立に流通可能な構成体を組み合わせたものを「コンビネーション製品（セット製品）」といい、薬物又は機械器具と一体不可分な構成体からなるものを「コンビネーション製品（セット製品以外）」という。
6. 「構成体」とは、コンビネーション製品（セット製品）にあつては、一の一次包装で梱包される個々の構成単位をいう。なお、コンビネーション製品（セット製品）において、効能、効果又は性能の本質となる構成体を「主構成体」、主構成体と一体不可分でない他の構成体を「副構成体」という。

第2 製造販売承認申請書の記載事項

再生医療等製品の製造販売承認申請書の各欄の記載事項は、別に定めるものの他、次によることとする。

1. 承認番号欄

申請しようとする品目が、既に法第23条の25の承認を受けた再生医療等製品である場合にあつては、承認を受けた際に付された承認番号を記載すること。

2. 承認年月日欄

申請しようとする品目が、既に法第23条の25の承認を受けた再生医療等製品である場合にあつては、承認を受けた際に付された承認番号を記載すること。

3. 類別欄

申請しようとする再生医療等製品の効能、効果又は性能の本質となる主たる構成

細胞、導入遺伝子から、施行令第1条の2（別表第2）のいずれかに分類して記載すること。

4. 名称欄

- (1) 一般的名称は、既に一般的名称が定まっている製品の場合のみ記載すること。申請時に該当する一般的名称がない場合は空欄とし、一般的名称が定まっていないものについては、当該申請に係る再生医療等製品の承認にあわせて適切な一般的名称を定めるものとする。
- (2) 販売名は申請する再生医療等製品の効能、効果又は性能等に誤解を与え保健衛生上の危害を発生する恐れがないものであり、かつ、再生医療等製品としての品位を保つものであること。また、他の用途を想定させるような名称は認められないこと。なお、原則として一物（コンビネーション製品を含む。）一名称とする。

5. 効能、効果又は性能欄

適応となる患者及び疾患名とともに期待される効能又は効果を適切に記載すること。また、効能又は効果を設定することが適切ではない製品にあつては、必要に応じて期待される性能を記載すること。

6. 形状、構造、成分、分量又は本質欄

申請する再生医療等製品の構成体全体の概要を示すとともに、各構成体の概要並びに形状、構造、構成細胞、導入遺伝子、細胞数等の量を使用方法及び規格等を含めて記載すること。なお、記載にあたっては以下の点に留意すること。

- (1) 構成細胞の規格については、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して別紙規格として示すこと。
- (2) 導入遺伝子の規格については、導入遺伝子の配列、要素と機能を含む構造図（ベクターマップ等）、特性等を別紙規格として示すこと。
- (3) 構成細胞の原材料となるヒト細胞・組織、動物細胞・組織については、その由来、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する安全性確保の内容その他の品質・安全性確保の観点から、別添1の記載例を参考に必要な事項を記載すること。
- (4) 最終製品を構成する培地その他に添加する血清等のヒト・動物に由来する構成成分については、その由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウイルスの不活化／除去処理の方法等、安全性確保の観点から別添1の記載例を参考に必要な事項を記載すること。
- (5) 最終製品を構成するウシ等由来原料等に由来する構成成分については、成分名、ウシ等の動物名、原産国、使用部位等の由来、製造方法その他健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料等及び使用してはならない部位が製造工程中で混入しない等の品質・安全性確保に関する措置の観点から、別添1の記載例を参考に必要な事項を記載すること。

7. 製造方法欄

製造方法欄の記載にあつては、下記に留意する他、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知）別添を参考に記載すること。

(1) 製造方法及び関連事項

ア 出発原料又は材料の調製方法及び管理方法

製造する製品及び用いる原料の品質並びに製造工程の特性を踏まえ、目的とする製品の品質が確保できるよう出発物質を特定し、記載すること。一般的に出発物質として用いられる原料については下記の通り記載すること。

1) マスターセルバンクの作製について

- ・ 申請する再生医療等製品の構成細胞及び導入遺伝子の出発物質となるマスターセルバンクを作製した細胞の入手方法、作製の履歴、適格性を記載すること。
- ・ 出発原料又は材料となる細胞のマスターセルバンク作製までの工程で、遺伝子組換え技術を利用する場合にあつては、遺伝子発現構成体の作製について、遺伝子の履歴、構造等に関して記載すること。
- ・ 出発原料又は材料となる細胞のマスターセルバンク作製までの工程で、フィーダー細胞を利用する場合にあつては、そのフィーダー細胞について、入手方法、入手時からの作製の履歴を記載すること。
- ・ 出発原料又は材料から申請する再生医療等製品の製造開始以降でマスターセルバンクを構築するフィーダー細胞を利用する場合にあつては、フィーダー細胞のマスターセルバンクを作製した細胞の入手方法、入手時からの作製の履歴、適格性を記載すること。
- ・ マスターセルバンクを新たに樹立及び追加する場合においては、その樹立方法や管理方法は下記の製造方法のパートに記載すること。

2) 製品の製造の都度ドナーから採取する場合

- ・ セルバンクを構築せず製品の製造の都度、出発原料又はフィーダー細胞となるヒト細胞・組織をドナーから採取する場合にあつては、医療機関において行われるその採取から出荷までの方法は用法及び用量又は使用方法欄に、採取されるヒト細胞・組織の受入れ以降の行程は製造方法欄に記載すること。
- ・ セルバンクを構築せず製品の製造の都度、出発原料又はフィーダー細胞となる動物細胞・組織をドナー動物から採取する場合にあつては、動物の受入れ以降の行程は製造方法欄に記載すること。

イ マスターセルバンクの管理方法

マスターセルバンクの適格性を確認する試験項目及び基準、保存中の安定性に関する情報、更新方法等を記載すること。

(2) 製造方法

ア 出発原料又は材料の受入れから最終製品の保存までの工程を記載すること。
なお、記載にあたっては下記の点に留意すること。

- 1) コンビネーション製品（セット製品以外）にあつては、成分・部品として使用する薬物又は機械器具の原料又は材料の受入れから構成体を構成するまでの工程を記載すること。
- 2) コンビネーション製品（セット製品）にあつては、構成体毎に成分・部品として使用する薬物又は機械器具の原料又は材料の受入れから保存までの工程を記載すること。
- 3) 既に承認・認証を受け、若しくは製造販売届出を行った医薬品・医療機器又は原薬等登録原簿に登録された原薬等を構成体として使用する場合は、販売名、承認番号、認証番号若しくは製造販売届出番号、登録番号等を記載することにより、製造時の受入れ以前の工程の記載は省略できること。

イ 原料又は材料

- 1) 製造工程に使用される主要な原料又は材料を記載すること。製品の品質に影響する重要な原料又は材料を特定した上で、その原料又は材料の特性のうち意図した製造工程が達成されるよう必要な規格を設定すること。なお、下記の点については原料又は材料の別紙規格を引用して記載すること。また、医薬品等としての承認又は認証を受けたものにあつては、承認番号又は認証番号と下記の反芻動物由来材料の点を記載することによい。

- ・ DMEM、RPMI、PMS、HBSS等の組成が公知であるヒト・動物由来成分を含まない培地や緩衝液等を材料として使用する場合、またはその同等品にあつては、その成分について簡略記載できるものとする。
- ・ ヒト・動物由来の材料（例えば、フィーダー細胞、培地成分等の細胞培養において使用される増殖因子、サイトカイン、酵素、抗体等）にあつては、別紙規格としてその由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウイルスの不活化／除去処理の方法等、安全性確保の観点から別添1の記載例を参考に必要な事項を記載すること。
- ・ 反芻動物由来の原料又は材料にあつては、上記に加えて原産国（必要に応じ、動物の月齢に関する情報を含む。）、部位、必要に応じTSE資料に関する情報その他の安全性確保の観点から別添1の記載例を参考に必要な事項を記載すること。

8. 規格及び試験方法欄

- (1) 第5に掲げる通知を参考に、規格及び試験方法並びに分析バリデーションの結果に基づき得られたシステム適合性等の確認方法を記載すること。
- (2) 日本薬局方等の我が国の公定書に記載の規格及び試験方法を採用する場合には、その旨を記載することで簡略化してよい。

9. 用法及び用量又は使用方法欄

- (1) 用法及び用量又は使用方法については、その手順を追って記載すること。

- (2) 医療機関において再生医療等製品を用時調製する場合にあっては、製品の品質・安全性確保の観点から重要と思われる操作を含めた調製方法を記載すること。
- (3) 製品の製造の都度、出発物質又はフィーダー細胞となるヒト細胞・組織をドナーから採取する場合にあっては、医療機関において行われるその採取方法の要点を記載すること。
- (4) コンビネーション製品（セット製品）の場合にあっては、各構成体の用法又は使用方法のほか、各構成体を組み合わせた上での用法又は使用方法も記載すること。
- (5) 再滅菌を行って繰り返し使用することを前提とする再生医療等製品の副構成体（例えば機械器具に相当するもの）にあっては、その旨と再滅菌の方法を記載すること。

10. 貯蔵方法及び有効期間欄

- (1) 貯蔵方法については、構成体毎にその貯蔵方法、条件を記載すること。
- (2) 経時的に品質の低下をきたし、有効期間を定める必要がある構成体については有効期間を記載すること。なお、有効期間が3年を超えて設定できる副構成体については、有効期間の記載を要しないものであること。

11. 製造販売する品目の製造所欄

- (1) 製造方法欄にて記載した製造工程を行う製造所について、その製造所の名称、所在地、製造業許可・認定番号、許可・認定区分を記載すること。
- (2) 当該製造所の製造業許可・認定について、申請中の場合はその旨を記載すること。

12. 備考欄

- (1) 申請者の製造販売業許可番号、許可の区分及び主たる事業所の所在地又は許可を申請中である場合はその旨（主たる事業所の所在地を含む。）を記載すること。
- (2) 製造フローを添付すること。
- (3) 申請の区分を局長通知別表2の区分に従って記載すること。
- (4) 製品の外観が把握でき、かつ、各構成体が判別ができるような製品の画像を添付すること。
- (5) 希少疾病用再生医療等製品の該当の有無を記載すること。
- (6) 優先審査対象品目を申請する場合にはその旨を記載すること。
- (7) 薬物又は機械器具である副構成体について、医薬品又は医療機器に係る同時申請の該当の有無を記載すること。
- (8) 代替新規の該当の有無を記載すること。
- (9) 安定性試験を継続して実施する場合は、その内容を記載すること。
- (10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）の対面助言を利用した場合は、その旨を記載すること。

第3 製造販売承認申請書に添付すべき資料の取扱い

製造販売承認申請書に添付すべき資料（以下「添付資料」という。）については局長通知別表1及び別表2に示したとおりであるが、その細部の取扱い及び作成上の留意点については以下のとおりとする。提出する資料は、「薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令」（平成26年厚生労働省令第87号）による改正後の「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施行規則」（昭和36年厚生省令第1号。以下「施行規則」という。）第137条の25の規定を厳守し、精密かつ客観的な考察がなされたものであること。

なお、再生医療等製品の添付資料の作成にあたっての記載要領については、別途「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」を通知するものとする。

また、コンビネーション製品（セット製品）については、組み合わせて流通させる意義及び必要性を示した上で、薬物、機械器具に相当する副構成体については医薬品、医療機器として個別に説明又は評価した資料を求める場合があることに留意すること。

1. 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

ア 起原又は発見の経緯に関する資料

申請する再生医療等製品の開発の発想から臨床利用に至るまでの経緯をその技術の歴史と発展が理解できるように時系列的に簡潔に示し、当該再生医療等製品の開発の経緯をこれとの関連に言及しながら示すこと。

イ 外国における使用状況に関する資料

- 1) 外国（外国において製造される再生医療等製品の場合は製造国を含む。）での使用状況（使用国名、国別使用開始年、認可制度のある国にあつては認可年、国別年間使用概数等）を記載すること。
- 2) 既に承認を取得している品目の一部変更承認申請を行う場合は、国内における使用状況、不具合等の発生状況も同様に記載すること。
- 3) 外国において使用実績のある再生医療等製品の申請の場合には、その技術導入元となった製品も含めて外国の使用においてこれまでに報告されている不具合等の発現状況（不具合等の種類、発生頻度等）を記載すること。

ウ 類似する他の治療法との比較検討等に関する資料

- 1) 申請する再生医療等製品の新しい点、改良点、類似する既存の再生医療等製品、特定細胞加工物等との相違又は類似性の比較表等を使って記載すること。
- 2) 申請する再生医療等製品の医療上の位置づけ及び特徴を、他の治療選択肢との違いがわかるように図表等を使って記載すること。

2. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料

ア 製品の構造、構成細胞及び導入遺伝子に関する資料

申請する再生医療等製品の構造及び特性に関する詳細を記載すること。特に構

成細胞又は導入遺伝子については、細胞又は遺伝子の構造及び特性も記載すること。

イ 使用する原料若しくは材料又はそれらの原材料に関する資料

- 1) 申請する再生医療等製品の構成細胞及び導入遺伝子の基となる細胞・組織、遺伝子並びにその他製造に使用する原料若しくは材料又はそれらの原材料の受入規格とその設定根拠を記載すること。
- 2) ヒト・動物由来原料等を使用する場合にあっては、必要に応じて「生物由来原料基準」(第4を参照。)への対応状況及び適合性の説明を記載すること。
- 3) 反芻動物由来原料等を使用するものにおいて、必要に応じて「生物由来原料基準」の「反芻動物由来原料基準」への対応状況及び適合性の説明を記載すること。
- 4) セルバンクを構築するものにおいて、その構築の履歴及び管理方法を記載すること。

ウ 製造方法に関する資料

当分の間、以下に留意する他、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」(平成13年6月13日付け医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知)を参考とすること。

- 1) 出発物質の受入れから最終製品の保存までの工程を記載すること。ただし、原薬等登録原簿登録を受けた構成体及びその中間体において、その構成体及びその中間体の製造所の記載で差し支えない。
- 2) コンビネーション製品(セット製品)であっても、滅菌医療機器に該当する機械器具を副構成体として組み入れる場合において、滅菌バリデーションの実施期間並びに滅菌パラメータに関する宣言書を添付すること。ただし、滅菌医療機器としての承認若しくは認証を取得しているものを構成体とする場合において、その添付を省略できるものとする。

エ 規格及び試験方法に関する資料

- 3) 製品の品質特性から、安全性及び有効性を恒常的に確保する観点から管理が求められる項目を規格として構成体毎に設定し、試験方法とともに記載すること。
- 4) 規格については、規格として設定した項目の設定理由に関する資料を作成すること。その場合においては、設定した規格で当該申請品目の品質、有効性及び安全性を確保するのに十分たり得ることを説明すること。また、分析法バリデーション結果を基に設定した試験方法については、実施した試験結果を示した上でその妥当性を説明すること。

また、我が国の公定書に記載の規格以外の国内外の公的規格を採用する場合にあっては、それを採用することの妥当性について述べる。なお、その場合は規格全文を要求することがあること。

- 5) 容器及び施栓系について適切性を示した上で記載すること。

3. 安定性に関する資料

輸送、保存条件、有効期間の根拠に関する資料は、当分の間、以下に留意する他、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月13日付け医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知）を参考とすること。

- (1) 実際に貯蔵される状態での保存における経時変化等安定性に関する試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。
- (2) 加速試験及び苛酷条件での保存における経時変化等安定性に関する試験の実施に意義がある場合は、その結果も含めて適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。
- (3) 再滅菌を行って繰り返し使用することを前提とする副構成体にあつては、使用状況を勘案しつつ滅菌条件において繰り返し滅菌したときの耐久性についても言及すること。

4. 効能、効果又は性能に関する資料

効力又は性能を裏付ける試験に関する資料は、当分の間、以下に留意するほか、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」（平成17年2月16日付け薬食機発第0216003号医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）を参考とすること。

- (1) 申請する再生医療等製品を生体に投与又は使用した際の効力又は性能を裏付ける評価結果を示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。

5. 体内動態に関する資料

体内動態に関する資料は、当分の間、以下に留意するほか、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月13日付け医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知）を参考とすること。

(1) 生体内分布に関する資料

申請する再生医療等製品を生体に投与又は使用した際の分布又は局在性についての評価結果を示すこと。さらに、可能であれば生存期間又は効果持続期間等の考察を含めて示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。

(2) その他の体内動態に関する資料

申請する再生医療等製品の生体への用法又は使用方法に関しての評価結果を示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。

6. 非臨床安全性に関する資料

非臨床安全性に関する資料は、当分の間、以下に留意するほか、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月13日付け医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知）を参考とす

ること。

(1) 一般毒性に関する資料

申請する再生医療等製品を生体に投与又は使用した際の一般毒性に関する評価結果を示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。

(2) その他の安全性に関する資料

申請する再生医療等製品について実施した一般毒性以外に関する安全性についての評価結果を示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。

7. 臨床試験等の試験成績に関する資料

実施した臨床試験等の試験成績に関する資料は、当分の間、以下に留意する他、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」(平成17年2月16日付け薬食機発第0216003号医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)を参考とすること。

(1) 臨床試験成績に関する資料については、申請する再生医療等製品の有効性の確認又は推定及び安全性を評価することが可能な試験成績を添付するとともに、その評価結果をまとめて添付すること。

(2) 試験を複数回実施した場合にあっては、各試験成績に関する資料だけでなく、複数の試験成績から総合的に評価した結果も資料に加えること。

(3) 臨床試験の試験成績に関する資料として提出される治験の総括報告書には、付録文書のうち治験実施計画書及び症例記録用紙の見本を添付すること。その他の付録文書については、通常、組み込む必要はないが、審査当局から要請があった場合には速やかに提出できるようにしておくこと。

8. リスク分析に関する資料

当分の間、以下に留意するほか、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」(平成17年2月16日付け薬食機発第0216003号医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)を参考とすること。

(1) リスク対策計画に関する資料

申請する再生医療等製品の治験等で特定されたハザードや潜在的なハザードについて、製造販売後に分析、評価するリスク分析の実施体制及び計画について記載すること。

(2) 製造販売後使用成績調査計画に関する資料

申請する再生医療等製品についての製造販売後使用成績調査計画書案を添付すること。

(3) 実施予定の臨床試験計画に関する資料

製造販売承認後に臨床試験を実施する場合にあっては、治験実施計画書の記載要領を参考に実施予定の臨床試験の実施計画書案を添付すること。

第4 添付資料の省略の取扱い

1. 条件及び期限付承認を受けている場合

法第23条の26に基づく条件及び期限を付して与える承認を受けた再生医療等製品を、条件達成による製造販売承認申請をする場合、追加又は更新がない添付資料においては省略を可能とする。

2. 製造販売承認事項一部変更承認申請の場合

法第23条の25第9項に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請は、追加又は更新がない資料については添付資料の省略を可能とする。

3. コンビネーション製品について

コンビネーション製品（セット製品）の副構成体が機械器具であるものにあつては、特殊な保存条件でなく、かつ、特殊な材料を使用していない場合に限り、有効期間に関する評価資料の提出を省略可能とし、自社担保により設定すること。ただし、その際には、有効期間に関して自社担保している旨の宣誓書を添付すること。

4. 非細胞・非遺伝子の副成分（医薬品・医療機器以外をいう。）について

再生医療等製品は、その構成体についての非臨床安全性試験等に関する評価資料の提出を要することを原則とするが、次の点に留意すること。

(1) ヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品のスキュフォールド等の副成分（非細胞・非遺伝子の材料）については、当該再生医療等製品としての非臨床安全性評価資料をもって非細胞・非遺伝子の材料の評価が可能であれば、非細胞・非遺伝子の材料単独の資料（生物学的安全性試験結果等）は省略可能とすること。

(2) 再生医療等製品を製品の形状に維持するため等に製品化の過程で添加される副成分（非細胞・非遺伝子成分であつて最終製品において秤量可能な方法で添加するものをいう。以下「添加物」という。）として、医薬品等で使用前例のない添加物を使用する場合には、原則、当該副成分に関する非臨床安全性試験等の評価資料の提出を要する。

(3) (2)に関わらず、医薬品添加剤としての使用前例の使用方法を勘案し安全性の評価が可能なもの及び主成分との相互作用により効果が期待されるもの等個々の安全性評価が困難な添加物（例えば、アジュバント等）であつて構成体の非臨床安全性に係る評価資料等により安全性の評価が可能なものについては、新添加物相当の副成分個々の非臨床安全性試験等の評価資料の提出は要しない。

なお、再生医療等製品に含まれる添加物の安全性評価は、個々の申請製品の投与方法及び投与期間並びに対象疾患等を考慮した上で行うことから、原則として、再生医療等製品の副成分としての使用をもって、医薬品・医療機器の添加剤等の使用前例とはみなさないものとする。

第5 試験等の指針

再生医療等製品に関連する指針については別添2を参考とすること。その際、「細胞・組織加工医薬品等」及び「遺伝子治療用医薬品」は「再生医療等製品」として

読み替えること。なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもこれらの指針に示された方法を固持する必要はない。また、今後、必要に応じてこれらの指針の見直し又は新規の指針の制定を行うものであること。

第6 共同開発における添付資料等の取扱い

1. 新再生医療等製品の開発を複数の者が共同して行う場合において、以下の（1）及び（2）に掲げる条件が満たされる場合には、当該複数の者のグループ（以下「共同開発グループ」という。）の構成員の全て又は一部の者が当該新再生医療等製品の製造販売承認申請を行う際に、他の構成員が作成した資料を用いることができるものとする。

（1）共同開発グループの各構成員が当該構成員以外の構成員が作成した資料の一切（当該資料の根拠となった資料を含む。）を利用できること及びその保管責任者の履行につき当該構成員以外の構成員の協力が確保されていることをその内容に含む契約が当事者間で締結されていること。

（2）製造販売承認申請に際し、上記（1）に規定する契約書の写しが提出されること。

2. 共同開発グループの複数の者が共同開発に係る新再生医療等製品の製造販売承認申請を行う場合の添付資料を各申請者が作成しなければならないか否か等の取扱いについては、共同開発の内容、製品の同一性の程度に応じ判断されるものであり、添付資料の種類ごとに個別に機構と相談されたいこと。

3. 共同開発グループの一部の者が共同開発に係る新再生医療等製品の製造販売承認申請を行わなかった場合でも、当該未申請者は施行規則第137条の25の対象となること。

4. 同一の再生医療等製品を複数の者が同時期に申請する場合は、当該複数の申請の関係及び申請資料の異なるところを明らかにするとともに、同一であることを証明する資料を添付すること。

第7 申請資料の編集方法等

1. 局長通知別表2に従い、審査用資料として申請書一式の写しを申請時に添付すること。その場合の資料の編集は、原則として以下の要領でまとめること。

（1）審査用資料送付書（別紙様式1参照）

（2）製造販売承認申請書（写）

（3）別途通知される「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に記載の製造販売承認申請書添付資料の「第2部 資料概要」

（4）添付資料一覧表

（5）添付資料（局長通知別表1に規定する資料）

（6）証明書類（共同開発に係る契約書（写）等）

(7) その他参考となる資料

2. 資料編集時には、以下の点に留意すること。

- (1) 規格及び試験方法に関する資料等におけるクロマトグラフィ等の写真、臨床や毒性等に関する資料等における組織写真等が不鮮明な場合は、当該写真を非圧縮の電子データで別途提出すること。
- (2) その地、参考となる資料として、条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う再生医療等製品の承認申請並びに既承認再生医療等製品の使用方法、効能、用量に関する一部変更承認申請の場合には承認時の資料（承認書の写し、審査報告書、資料概要及び添付資料一覧）を、また、機構による治験相談等を受けた場合にはその記録に関する資料を添付すること。

第8 承認審査上の取扱いについて

1. 新規製造販売承認申請時の添付資料における製造規模の取扱い

- (1) 製造方法欄、規格及び試験方法欄の設定及び記載を行うために、承認申請の際に提出されるデータは、実生産を反映した規模の製造設備で収集されたものとするが、申請時には必ずしも、実生産の製造設備で得られたデータであることを必要としない。
- (2) 上記(1)の場合であっても、再生医療等製品の承認前に行われる法第23条の25第6項の調査（以下「GCTP適合性調査」という。）の前には、最終的な実生産の製造方法をプロセスパラメータ、重要工程及び重要中間体の管理基準／管理値等も含めて可能な限り確立し、製造に係るデータとともに機構に提出すること。また、GCTP適合性調査の際には実生産の製造設備で得られたデータが必要となるので、GCTP適合性調査の申請時期を考慮すること。

2. 承認審査における手続等に関する取扱い

再生医療等製品の承認審査においては、承認申請書の製造方法欄に記載されている申請者自らが設定した一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項についても考慮するものであること。

3. 製造方法等の変更時の手続き等に関する取扱い

- (1) 再生医療等製品の製造方法の変更については、品質への影響の大きさにかかわらず、一部変更承認申請又は軽微変更届出のいずれの変更においても適切なバリデーション、変更管理等が行われていることが前提であること。すなわち、GCTPに基づき実施した変更管理により、有効性及び安全性に係る品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき、変更すること。
- (2) 軽微変更届出の該当性については、(8)の例示も参考に、ケースバイケースにより判断するべきものであること。
- (3) 一部変更承認申請の対象事項に該当するか否かについては、当該製造方法の理解を踏まえ、申請者自らにより判断されるべきものであること。しかしながら、次の場合にあつては、対象品目に係る機構への相談を行うことができる。

ア 変更の際して実施する評価プロトコールの妥当性

イ プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否

ウ その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項

なお、軽微変更届出の対象事項と定めた工程について、変更管理手続において、有効性及び安全性に係る品質への影響が否定できない結果が得られた場合等、品質に与える影響が設定時と異なると判断される場合は、当該変更の中止、再検討、一部変更承認申請又は新規製品としての承認申請を行うこと。必要に応じ、変更内容に疑義がある場合は機構に相談すること。

(4) 軽微変更届出にあたっては、一部変更承認申請の場合と同様、変更内容を明らかにするための新旧対照表を参考資料として添付すること。また、軽微変更届出の内容は変更事項のみとし、申請者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を提出すること。

(5) 軽微変更届出における変更の時点とは、当該変更を行った時点又は当該変更により製造された製品の出荷時と解するが、どちらを選択するかは、変更内容に応じて製造販売業者が判断すること。ただし、変更後に承認書の記載と異なるものが出荷されることがないように、適切に対応すること。

(6) 本来軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGCTP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、法違反を問われる可能性があること。この場合、既に変更後の方法により製造された製品又は既に製造販売された製品については、当該変更のリスク等に鑑み、出荷停止、回収その他の必要な行政上の措置がとられることとなる。なお、GCTP調査の際に調査当局が一部変更承認申請対象事項か否かの疑義を持った場合は、調査当局は当該品目に係る審査当局に連絡するものであること。

(7) 一部変更承認申請中の軽微変更届出は可能であること。ただし、この場合、一部変更承認申請書の差し替えにより、軽微変更届出に係る事項をすべて記載すること。

(8) 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別については、次を参考とすること。

製造方法欄に記載された事項については、すべて適切な変更管理が求められるものであり、原則として一部変更承認申請対象となるが、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかで、確認されている次の場合、軽微変更届出の対象となることがある。

ア 申請時に提案したプロセス・パラメータ等の許容幅を承認審査の過程やその後の生産実績に伴い変更する場合等

イ 社内工程内管理試験及び同様な目標値を記載した場合にあって、その変更をする場合

ウ 同一製造場所での製造工程の範囲を変更する場合

エ BSEに係る原産国の変更及び公定書の変更その他行政の定める手順に基づく変更並びに規格値／判定基準を狭めるなど製品の品質に悪影響を与えないと十分合理的に判断される変更の場合

オ ヒト・動物由来原料等において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であって、その旨を審査当局が指示する場合

また、目標値／設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微変更届出対象事項は『』内に、一部変更承認申請対象事項は《》内に記載する。また、目標値／設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載する。

4. 原薬等登録原簿の取扱い

法第80条の6第1項に規定する原薬等登録原簿の登録申請をする場合にあっても、登録申請書の記載の取扱いは、上記2.と同様とする。

第8 経過措置について

1. 本通知の発出日以降、局長通知及び本通知に基づき、再生医療等製品として製造販売承認申請することができるものとする。

2. 細胞・組織加工医薬品等及び遺伝子治療用医薬品であって、平成26年11月25日までに医薬品又は医療機器として承認申請されたものの承認申請書及び添付資料については、なお従前の例によることができることとする。ただし、製造販売承認を取得した後に、再生医療等製品製造販売業の許可更新時に局長通知及び本通知に基づき製造販売業者が承認書記載事項の整備に係る届出（以下「承認書記載整備届出」という。）を提出すること。

(1) 平成26年11月24日以前に製造販売業の許可を受けた者（以下「製造販売業者等」という。）が、その許可期間の満了時までに行う再生医療等製品製造販売業許可更新時に、既に承認を受けて製造販売している細胞・組織加工医薬品等について、製品の承認ごとに製造販売承認に求められる承認書記載事項に適合するよう承認書記載整備届出を厚生労働大臣に提出すること。

(2) 平成26年11月24日以前に行った製造販売承認申請について、平成26年11月25日以降、その承認までに（1）の許可期間が満了する場合には、当該申請の承認後速やかに承認書記載整備届出を行うこと。

(3) 法の業許可更新に伴う承認書記載整備届出を行う前に、一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う場合、当該変更に係る部分だけでなく承認書全文について再生医療等製品製造販売承認申請書記載事項に合致するよう記載整備を行うこと。

(4) (3)の場合であって記載整備が完了した場合であっても、業許可更新時の記載整備届出を行うこと。この場合、再度記載整備の内容を記載する必要はなく、備考欄にどの時点で記載整備が完了したかを記載すればよい。

(5) 承認書記載整備届出は、別に定めるFD等の電子的な方法により行うこと。

(6) 承認書記載整備届出に用いる様式は、別紙様式2を用いること。

(7) 平成 26 年 11 月 24 日以前に受けた再生医療等製品に係る製造販売の承認は、法附則第 30 条又は第 37 条により、平成 26 年 11 月 25 日以降法第 23 条の 25 又は第 23 条の 37 の承認とみなされること。

別添 1

1. ヒト細胞・組織（同種）について

（成分名○○○）は、ヒトの（採取部位）に由来する。当該成分は、原材料を提供するヒトに対してドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法を記載）を実施して適格性が確認されたものである。

2. ヒト血液由来の原料等について

（成分名○○○）は、（採血国）で採血された血液に由来する。次に掲げる採血国及び採血所で採血された血液は、平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知に示す献血の定義に該当するものである。（可能性のある採血国及び採血所名を列記する。）

3. ヒト・動物由来の原料等について

（成分名○○○）は、ヒト（動物の場合は動物名）の（使用部位）に由来する。当該成分は、原材料を提供するヒト（動物の場合は動物名）に対してドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法を記載）を実施して適格性が確認されており、○○○の方法により病原体の不活化／除去処理を行ったものである。

（成分名○○○）は、ヒト（動物の場合は動物名）の（使用部位）に由来する。当該成分は、健康なヒト（又は動物）に由来し、○○○（原材料又は工程の別を記載）に対して検査（実施した検査項目、検査方法を記載）を行い、○○○○の方法により病原体の不活化／除去処理を行ったものである。

4. ウシ等由来原料について

（成分名○○○）は、（ウシ等の動物名）（原産国）の（使用部位△△△）に由来する。製造方法は○○（又は公定書規格）によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した△△△を原料として製する。（なお、本原料等については、同基準の第 4 項の規定に基づき、平成 13 年 10 月 2 日付け医薬発第 1069 号医薬局長通知の記の 2 の（1）の②の条件に適合するものである。）

別添2

1. ヒト細胞加工製品関連指針

(1) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(平成12年12月26日 医薬発第1314号)

*別添2は、平成20年9月12日薬食発第0912006号通知で廃止されているので注意すること。

(2) 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(平成20年2月8日薬食発第0208003号)

(3) 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(平成20年3月12日 事務連絡)

(4) 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(平成20年9月12日 薬食発第0912006号)

(5) 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(平成20年10月3日 事務連絡)

(6) ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日 薬食発0907第2号)

(7) ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日 薬食発09073号)

(8) ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日 薬食発0907第4号)

(9) ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日 薬食発0907第5号)

(10) ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について(平成24年9月7日薬食発0907第6号)

2. 遺伝子治療用製品関連指針

(1) 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について(平成25年7月1日 薬食審査発0701第4号)

3. 次世代医療機器評価指標

(1) 次世代医療機器評価指標の公表について(重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート等)(平成22年1月18日 薬食機発0118第1号)

(2) 次世代医療機器評価指標の公表について(角膜内皮細胞シート等)(平成22年5月28日 薬食機発0528第1号)

(3) 次世代医療機器評価指標の公表について(関節軟骨再生等)(平成22年12月15日 薬食機発1215第1号)

(4) 次世代医療機器評価指標の公表について(歯周組織治療用細胞シート等)(平

成 23 年 12 月 7 日 薬食機発 1207 第 1 号)

- (5) 次世代医療機器評価指標の公表について (自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞等) (平成 25 年 5 月 29 日 薬食機発 0529 第 1 号)

4. 生物由来原料基準関連

- (1) 生物由来原料基準 (平成 15 年厚生労働省告示第 210 号)

※運用等については、追って通知するものとする。

5. その他参考にする指針

ICHガイドライン

- (1) 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (ICH-Q5A) (平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 329 号)
- (2) 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (ICH-Q5B) (平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 3 号)
- (3) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の安定性試験について (ICH-Q5C) (平成 10 年 1 月 6 日 医薬審第 6 号)
- (4) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析について (ICH-Q5D) (平成 12 年 7 月 14 日 医薬審第 873 号)
- (5) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造工程変更に伴う同等性/同質性評価について (ICH-Q5E) (平成 17 年 4 月 26 日 薬食審査発第 0426001 号)
- (6) 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定について (ICH-Q6B) (平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 571 号)

別紙様式 1

審査用資料送付書

| | | | | |
|-------|--------------------|-------|----------|--|
| 申請品目 | 類別 | | | |
| | 一般的名称 | | | |
| | 販売名 | | | |
| 申請者名 | | | | |
| 申請年月日 | 平成 年 月 日 | 送付年月日 | 平成 年 月 日 | |
| 申請区分 | (記載例) (1) 新再生医療等製品 | | | |

| 資料名 | | | 提出資料 ○/× | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|----------------------|--|
| 1 | 目次 | | | |
| 2 | 製造販売承認申請書 (写) | | | |
| 3 | 添付すべき資料の概要 | | | |
| 4 | 添付すべき資料一覧 | | | |
| 5 | 添付すべき資料 (評価資料及び参考文献) | 1 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 | ア 起原又は発見の経緯 | |
| | | | イ 外国における使用状況 | |
| | | | ウ 類似する他の治療法との比較検討等 | |
| | | 2 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | ア 製品の構造、構成細胞、導入遺伝子 | |
| | | | イ 使用する原料、材料又はそれらの原材料 | |
| | | | ウ 製造方法 | |
| | | | エ 規格及び試験方法 | |
| | | 3 安定性に関する資料 | 輸送、保存条件、有効期間の根拠 | |
| | | 4 効能、効果又は性能に関する資料 | 効力又は性能を裏付ける試験 | |
| | | 5 体内動態に関する資料 | ア 生体内分布 | |
| | | | イ その他の体内動態 | |
| | | 6 非臨床安全性に関する資料 | ア 一般毒性 | |
| | | | イ その他の安全性 | |
| 7 臨床試験等の試験成績に関する資料 | 臨床試験等の試験成績 | | | |
| 8 リスク分析に関する資料 | ア リスク対策計画 | | | |
| | イ 製造販売後使用成績調査計画 | | | |
| | ウ 実施予定の臨床試験計画 | | | |
| 9 法第 65 条の 3 に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | ア 添付文書案 | | | |
| | イ 効能、効果又は性能、用法及び用量又は使用方法、使用上の注意(案)等及びその設定根拠 | | | |
| 6 | 証明書類 (共同開発に係る契約書 (写し) 等) | | | |
| 7 | その他参考資料 | | | |

別紙様式 2

再生医療等製品製造販売承認事項記載整備届書

| | | | | |
|-----------------|-------|-------|------------|------------|
| 承認番号 | | 承認年月日 | | |
| 類別 | | | | |
| 名称 | 一般的名称 | | | |
| | 販売名 | | | |
| 効能、効果又は性能 | | | | |
| 形状、構造、成分、分量又は本質 | | | | |
| 製造方法 | | | | |
| 規格及び試験方法 | | | | |
| 用法及び用量又は使用方法 | | | | |
| 貯蔵方法及び有効期間 | | | | |
| 製造販売する品目の製造所 | 名称 | 所在地 | 許可区分又は認定区分 | 許可番号又は認定番号 |
| | | | | |
| 備考 | | | | |

上記により、再生医療等製品の製造販売の承認事項の記載についての整備の届出をします。

年 月 日

住所 (法人にあつては、主たる事務所の所在地)

氏名 (法人にあつては、名称及び代表者の氏名) ㊟

厚生労働大臣 殿

(注意)

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
- 2 この申請書は、正本1通及び副本2通提出すること。
- 3 字は、墨、インク等を用い、楷書ではっきりと書くこと。

