

部会資料

再生医療等製品の
臨床開発に関する参考書

2025年4月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

2024年度 タスクフォース 3

目次

1	はじめに.....	4
2	再生医療等製品に関する国内規制.....	4
2.1	カルタヘナ法.....	5
2.2	生物由来原料基準.....	5
3	治験開始前の PMDA 相談.....	6
3.1	カルタヘナ法関連相談・申請・審査.....	6
3.2	RS 戦略相談（非臨床安全性に係る相談及び品質に係る相談）.....	7
3.3	治験相談.....	9
3.4	試験デザイン.....	9
4	治験実施上の留意点.....	14
4.1	治験実施施設体制（施設要件・医師要件）.....	15
4.2	治験実施体制（治験審査委員会/倫理委員会）.....	17
4.3	治験計画届.....	18
4.4	治験製品（準備／輸送・保管／投与）.....	18
4.5	運用手順・マニュアル.....	20
4.6	同意（ICF/治験説明）.....	21
4.7	個人情報・遺伝情報の取扱い.....	23
4.8	治験参加者への支払い・補償.....	23
5	承認申請及び承認申請後の対応.....	24
5.1	再生医療等製品申請前相談（申請前相談）.....	24
5.2	承認申請.....	25
5.3	製造販売後調査（Post Marketing Surveillance : PMS）.....	27
5.4	最適使用推進ガイドライン.....	29
6	まとめ.....	31

略語一覧表時

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AAV	adeno-associated virus	アデノ随伴ウイルス
BCH	Biosafety Clearing-House	バイオセーフティクリアリングハウス
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy	牛海綿状脳症
CAR	Chimeric Antigen Receptor	キメラ抗原受容体
CGT	Cellular and Gene Therapy	細胞・遺伝子治療
COA	Certificate of Analysis	試験成績書
COO	Certificate of Origin	原産地証明書
CPC	Cell Processing Center	細胞培養加工施設
CRA	Clinical Research Associate	臨床開発モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床試験コーディネーター
CSV	Computerized System Validation	コンピュータ化システムバリデーション
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
GCTP	Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice	再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準
GILSP	Good Industrial Large-Scale Practice	優良工業製造規範
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
ICF	Informed Consent Form	説明文書・同意文書
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
MSC	Mesenchymal Stem Cell	間葉系幹細胞
NRMD	National Regenerative Medicine Database	再生医療等データ登録システム
OOS	Out of Specification	規格外品
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PMS	Post Marketing Surveillance	製造販売後調査
POC	Proof of Concept	概念実証
RS	Regulatory Science	レギュラトリーサイエンス
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
TF	Task Force	タスクフォース
TRUMP	Transplant Registry Unified Management Program	造血細胞移植登録一元管理プログラム

1 はじめに

2014年の「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」（以下、薬機法）の施行にて再生医療等製品が以下のように定義された（第2条9項）¹。

この法律で「再生医療等製品」とは、次に掲げる物（医薬部外品及び化粧品を除く。）であつて、政令で定めるものをいう。

- 一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に培養その他の加工を施したもの
 - イ 人又は動物の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
 - ロ 人又は動物の疾病の治療又は予防
- 二 人又は動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの

本資料の再生医療等製品はヒトの細胞治療、*in vivo* 遺伝子治療、*ex vivo* 遺伝子治療に使用される製品を対象としている。これらの再生医療等製品は2025年3月時点で21品目承認されている（本承認に至らなかった2品目を含む）。

再生医療等製品の開発は、開発手法、臨床評価手法、安全性評価・監視、法規制等の面で、従来の医薬品開発とは異なる点があり、医薬品との差異や日本独自の対応が求められることを認識する必要がある。しかしながら、再生医療等製品を初めて開発する製薬企業は、情報収集に時間を要し、作業負担が大きいという課題が存在している。治験開始前から製造販売後調査を対象とし、参考書として情報源をまとめることで、再生医療等製品の開発の全体像の理解を促進し、迅速かつ質の高い治験の実施が可能となることが期待される。

本資料では再生医療等製品に関する国内規制、治験開始前のPMDA相談、治験実施上の留意点並びに、承認申請及び承認申請後の対応の情報をまとめた。再生医療等製品に関わる通知や規制のみならず、これまでに承認された再生医療等製品をまとめた情報、分析した内容及び各社の実施状況を踏まえ蓄積されたノウハウを記載している。ノウハウなどの情報は、個別の薬剤のプロファイルや適応症に依存する部分もあるため、全ての内容が参考になるわけではないかもしれない。また、再生医療等製品をとりまく開発環境は著しく変化しているため、本資料を参考に、常に最新の情報を各自で入手していただく必要があることも留意いただきたい。

本資料が再生医療等製品を初めて開発する製薬企業の参考となることに加え、現在開発中の製薬企業にとっても効率的な再生医療等製品の開発の参考となることを期待する。

2 再生医療等製品に関する国内規制

再生医療等製品の開発で治験の開始前に特に検討が必要な規制としてカルタヘナ法及び生物由来原料基準を概説し、留意点をまとめた。関連するPMDA相談は3章に記載した。

2.1 カルタヘナ法

カルタヘナ法（法律²及び施行規則³）は、正式名称を「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」といい、生物多様性条約カルタヘナ議定書の締結を背景とし、生物の多様性の確保を図るため、遺伝子組換え生物の取扱い規則を定めた法律である。遺伝子組換え生物等の使用は、第一種使用等（開放系）及び第二種使用等（閉鎖系）に分類され、第一種使用等は第一種使用規程の主務大臣（厚生労働大臣及び環境大臣）承認が、第二種使用等は一部（Good Industrial Large-Scale Practice（GILSP）告示⁴に記載されている宿主、供与拡散の組み合わせ）を除き拡散防止措置の主務大臣（厚生労働大臣）確認が必要である（表1）。これらの承認又は確認を得るためのカルタヘナ法に係る申請についてはPMDAのHP⁵にまとめられている。2.1.1項では、再生医療等製品の開発で考慮を必要とする具体的なカルタヘナ法の適用範囲をまとめる。

表1 カルタヘナ法の区分

区分	使用方法	承認／確認	標準事務 処理期間	例
第一種使用等	開放系 環境中への拡散防止措置をとらずに使用する	主務大臣の承認 が必要	6ヶ月	<i>in vivo</i> 遺伝子治療製品の治験
第二種使用等	閉鎖系 環境中への拡散防止措置をとって使用する	主務大臣の確認 が必要	3ヶ月	CAR 導入ウイルスベクターの製造

2.1.1 カルタヘナ法の適用範囲

カルタヘナ法の適用範囲を考える際には、カルタヘナ法の「生物」及び「遺伝子組換え」の定義に基づき、当該開発品の該当性を考えることが重要である。例えば、カルタヘナ法で、ヒト細胞は「生物」ではない。したがって、ヒト細胞加工物による細胞治療製品は、カルタヘナ法の適用範囲外である。一方で、遺伝子組換えウイルスはカルタヘナ法上で遺伝子組換え生物に該当し、その適用範囲となる。*in vivo* 遺伝子治療製品は通常開放系で使用されるため、第一種使用等に該当する。遺伝子導入した細胞を用いる *ex vivo* 遺伝子治療製品は、最終製品中のウイルスの残存を否定できるかどうかで適用が異なり、ウイルスの残存が否定できる場合は第二種使用等、できない場合は第一種使用等に該当する。ウイルスの残存に関する考え方は、「「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」⁶が参考となる。また、CAR 導入ウイルスベクターの製造等は第二種使用等に該当する。カルタヘナ法の適用範囲は、いくつかの具体例が質疑応答集⁷にもまとめられている。PMDAのカルタヘナ法関連相談で、判断の妥当性や懸念点等は、申請前に確認可能である（3.1項参照）。

2.2 生物由来原料基準

生物由来原料基準⁸は、医薬品等に使用されるヒトその他の生物に由来する原料等について、

製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準である。ドナー（ドナー動物）の適格性、ウイルス等感染性物質管理、トレーサビリティの確保等に関する基準が主なものとなる。再生医療等製品の開発では、初回治験計画届までに、製造工程で使用される生物由来原料の生物由来原料基準への適合状況を確認するため、RS 戦略相談が必要である（3.2 項参照）。以下、一般的な留意点をまとめる。

- 生物由来原料基準の適用範囲は、生物由来原料基準の運用通知⁹が参考になる。
- 生物由来原料製造の際の原料（例：ウイルスベクターの製造工程に用いる酵素等を製造する際に使用された生物由来原料）も、生物由来原料基準への適合状況の確認が必要である。
- 反芻動物（ウシ、ヤギ、ヒツジ等）に由来する成分は動物由来原料基準に加えて、反芻動物由来原料基準への適合も必要である。
- ヒト由来原料及びウシ由来原料は、「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」の一部改正について¹⁰や、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」¹¹に基づき、牛海綿状脳症（BSE）及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に関するリスク評価が必要となる場合がある。
- 生物由来原料基準への適合状況の確認には、certificate of origin（COO）や certificate of analysis（COA）等、主にサプライヤーが作成する細部にわたる情報が必要である。特に海外のサプライヤーは日本の生物由来原料基準に関して理解が乏しいケースもあり、情報収集に相当な時間を要することがある。なお、原料について、サプライヤーが再生医療等製品材料適格性相談を行い、確認書を取得している場合は、サプライヤーの許可を得て、確認書取得済みである旨を相談資料に記載することで対応できる場合がある。
- 生物由来原料基準への適合状況によっては、治験製品の製造工程の見直しや新たな調査又は試験の実施等によるリスク軽減策が必要になるケースもあり、開発のタイムラインに大きく影響する可能性がある。

3 治験開始前の PMDA 相談

再生医療等製品の治験開始時に関連する PMDA 相談として、カルタヘナ法関連相談（第一種使用等）、RS 戦略相談、治験相談を概説し、留意点をまとめる。

3.1 カルタヘナ法関連相談・申請・審査

2019 年 4 月より PMDA によるカルタヘナ法関連の相談業務が新設されており、最初に PMDA のカルタヘナ法関連事項相談を利用して、カルタヘナ法への該当性を相談・確認することができるが、申請前のカルタヘナ法関連相談は任意実施とされており、懸念点がない場合は当該相談を実施せずに第一種使用規定承認申請（本申請）が可能である。カルタヘナ法の対象となる場合は

PMDA による第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談を実施し、申請予定の遺伝子組換え生物等ごと及び第一種使用規程ごとに申請資料の充足性、記載内容の適切性の指導及び助言を得ることで申請までの期間短縮を図ることが可能である。なお、カルタヘナ法の概要及び適用範囲は 2.1 項を参照されたい。

治験製品の第一種使用規程に係る申請手続きは、PMDA による第一種使用規程承認申請書及び生物多様性影響評価書の審査の後、専門協議にて審議が行われ厚生労働省及び環境省の両大臣の承認を「治験を開始する日（当該医薬品などの治験に係る最初の国内治験参加者組入れ時（治験参加登録））」までに取得することが必要である。第一種使用規程に係る大臣承認の取得時期は、これまで初回治験計画届提出前までに必要であったが、2021 年 9 月 30 日の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく手続の見直しについて」の通知¹²により、治験を開始する日（当該医薬品などの治験に係る最初の国内治験参加者組入れ時（治験参加登録））までに変更され、大臣の承認を待たず、初回治験計画届を提出することが可能となった。一方で大臣承認を得た第一種使用規程に基づいて対応を開始する施設もあるため、速やかな治験開始のため可能な限り早期に承認を得ることが望ましい。第一種使用規程に係る審査・承認期間で、申請から承認までの行政側標準事務処理期間は 6 ヶ月とされているが、公開されている 2023 年度の行政側事務処理期間の中央値は 2.8 ヶ月であった⁵。なお、具体的な手続きの流れや資料作成の一助となる第一種使用規程の申請書のモックアップと、生物多様性影響評価書の記載事例及び補足解説書が PMDA の HP⁵に掲載されているため、資料準備の参考とすることが望ましい。また、遺伝子組換え生物等の承認状況（第一種使用規程承認申請書、生物多様性影響評価書）が、バイオセーフティクリアリングハウス（J-BCH）の HP¹³に掲載されており参考となる。

3.2 RS 戦略相談（非臨床安全性に係る相談及び品質に係る相談）

PMDA では RS 戦略相談として、日本発の革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の創出に向けて、研究開発を行う大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象に、医薬品等の候補選定の最終段階から主に臨床開発初期（POC（Proof of Concept）試験（前期第 II 相試験程度））までに至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言を行っている¹⁴。RS 戦略相談のうち「再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談」及び「開発計画等戦略相談」は大学・研究機関、ベンチャー企業以外の企業等も主たる対象としている¹⁵。

初回治験計画届の調査（30 日調査）で、ヒトに投与するための非臨床安全性及び品質に関するデータ等の充足性に懸念がある場合には治験の実施が認められない場合があるため、治験を円滑に開始できるように初回治験計画届提出前に RS 戦略相談を実施することを推奨する。また、品質と非臨床安全性に係る相談を実施する際に追加のデータ・情報を求められた際は複数回の相談が必要になる場合もあるため、可能な限り早期に実施することが望ましい。

3.2.1 非臨床安全性に係る相談

治験製品の非臨床試験における安全性評価は、臨床試験におけるヒトへの安全性を担保することを目的に、「再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス（以下、技術的ガイダンス）」¹⁶、「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドライン」¹⁷、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」¹⁸等を参考に適時実施する必要がある。RS 戦略相談を実施する際の資料に記載すべき具体的内容は「細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項(チェックポイント)について【非臨床安全性】」¹⁹又は「遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【非臨床安全性】」²⁰を参照されたい。

3.2.2 品質に係る相談

治験製品の品質に係る評価について、PMDA HP（承認審査関連業務 再生医療等製品）に掲載されている基準等（生物由来の原料に関する基準、細胞加工製品の品質及び安全性の確保、遺伝子治療用製品の品質及び安全性の確保）²¹を参考に、開発段階での製品の特性、製造プロセスなどの評価や改善点を検討し、必要とされるデータの準備や、国際基準に基づく品質管理手法などの相談を行うことができる。開発初期段階から初回治験計画届提出前までの製品やこれらの原材料等の品質及び安全性について指導・助言が行われ、治験開始後の承認申請に向けた品質や安全性の相談は対象となっていない。

RS 戦略相談を実施する際の資料に記載すべき具体的内容は、「細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】」²²又は「遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】」²³を参照されたい。

以下にタスクフォース（TF）3 で経験した品質に係る相談での論点を示す。

- 多岐にわたる項目で詳述することが求められるため資料は百頁を超えることもある。
- 初回の事前面談時に本相談時提出資料と同程度の内容を求められ、PMDA に相談資料の適切性の確認を受けた後に、更なる改訂を加え、追加でデータ・情報を求められた場合は複数回の事前面談の実施が必要となる可能性がある。
- 海外で開発が先行し、後期臨床開発段階から日本が参画する場合であっても、それまでに実施された全ての非臨床試験及び臨床試験で使用された製剤の同等性を詳細に求められた事例もある。

- 治験薬製造における生物由来に該当する原材料に関する情報が一部得られない場合、品質に関するリスクとして、生物由来原料基準への適合が確認できていないことに対するリスク評価の結果を治験実施計画書等に記載することで、治験製品の使用が許容された事例もある。なお、承認申請時までには生物由来原料基準に適合することが必要である。

3.3 治験相談

初回治験計画届の提出前の段階から、日本で実施する最初の治験の治験実施計画書、臨床開発計画等について PMDA 相談（治験相談）を利用することを考慮されたい。初回治験計画届提出前に実施する可能性のある PMDA 相談区分（治験相談）は PMDA HP²⁴ を参照されたい。

PMDA 相談を実施する際に、資料に記載すべき具体的内容は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」²⁵ を参照されたい。記載項目は医薬品における PMDA 相談を実施する際の資料に記載すべき項目と大きく異なる。

なお、遺伝子治療製品及び細胞・組織加工製品の特長に応じた有効性と安全性の評価基準が確立していない場合もあり、製品毎の検討や対応が求められるため可能な限り早い時期の PMDA 相談実施を検討することが重要である。有効性及び安全性評価については 3.4 項に詳述する。

3.4 試験デザイン

再生医療等製品の治験デザインを検討する際には、医薬品や医療機器における考え方が参考になるものの、製品品質に不均質性があるという点や未知のリスクがあるという点で医薬品や医療機器と異なっており、医薬品・医療機器と異なる留意点等が存在すると考えられている。

国内では技術的ガイダンス¹⁶ が取りまとめられ、「4. 臨床試験」にヒト細胞加工製品の臨床試験に関する基本的考え方が述べられている（表 2）。

再生医療等製品の臨床試験の実施可能性の観点から、製造販売承認申請までに臨床試験にて評価可能な治験参加者数が限定されることを考慮した臨床試験計画を、開発者が作成することを技術的ガイダンスでも推奨されている。

表 2 技術的ガイダンスの概要

技術的ガイダンス	主な内容
4.2.対象集団及び試験デザイン	基本的な開発相の考え方は「臨床試験の一般指針」(ICH-E8) ²⁶ 、臨床試験デザインの基本的考え方は「臨床試験のための統計的原則」(ICH-E9) ²⁷ 、対照群の基本的考え方は「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」(ICH-E10) ²⁸ 、First in Human 試験の留意点が「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」 ²⁹ に挙げられており、医薬品開発での基本的考え方と共通する点も多い。
4.2.1.ヒト初回投与試験を含む早期相の臨床試験について	1 例の治験参加者から得られる情報を最大化するという視点で、有効性及び安全性に影響する要因（例えば、バイアスを生じうる標準治療の影響及びプラセボ効果、手術手技による影響等）も考

	慮し開発早期の臨床試験を計画することが重要であることが述べられている。
4.3.用法及び用量	有効性が期待できる用法及び用量を適切に説明できるような情報には開発全体を通して収集することが重要であると記載されている。 安全性の観点から、用量依存的なリスクの増大や反復投与に伴う免疫応答等の製品の特徴に応じたリスクの検討が必要であり、また、例えば髄腔内投与や、頭蓋骨に穴をあけて頭蓋内へ投与するなど、特殊な投与方法を用いる場合には投与方法に関連するリスクも評価しておくことは重要であると記載されている。
4.4.有効性評価について	評価の限界等を考慮した上で、臨床試験から得られる情報を最大化できるように有効性の評価方法を検討する際の留意点として、例えば、真のエンドポイント及びサロゲートエンドポイントの適切な設定、客観的な指標（画像評価やバイオマーカー）情報による有効性評価を補足する有用性等が記載されている。
4.5.安全性評価について	ヒト細胞加工製品は、医薬品や医療機器と異なり、細胞・組織採取と製造期間が必要になるなど個々の製品の特徴により、臨床適用に必要な安全性情報が異なることが想定されることが記載されている。
4.6.1.日本人での臨床データ	海外臨床試験成績を参考にする場合や国際共同治験による開発を行う場合には、医薬品と同様に民族的要因を考慮する必要がある。「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（ICH-E5） ³⁰ で示されている内因性民族的要因及び外因性民族的要因を参考に、日本人及び日本の医療環境における有効性及び安全性を説明できるように留意する必要があることが記載されている。
4.6.2. 条件及び期限付承認制度と開発のライフサイクル	条件及び期限付承認を経る臨床開発の基本的考え方の概要が述べられた後に、条件及び期限付承認の適用に係る予見性を高めるため 2024 年 3 月に「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」 ³¹ が発出され、基本的な考え方の整理が行われた（3.4.2.4 項）。

遺伝子治療用製品等については、2024 年 7 月に、PMDA 科学委員会専門部会から「標的特異性を有する *in vivo* 遺伝子治療用製品の開発における留意事項--*in vivo* CAR-T の開発など」³²が報告書として取りまとめられ、効能、効果又は性能を裏付けるための特性解析と非臨床薬理試験について考察されている。「4.3.臨床試験計画策定にあたり考慮すべき事項」では、「ベクター毒性」「がん化のリスク」「生殖系細胞への組み込みリスク」「免疫原性」「標的外細胞改変の可能性と、改変された場合の安全性評価」「過剰な薬理作用」に関して検討事項が具体的に記載されている。

治験デザイン、有効性及び安全性の評価方法に関して、類似する医薬品及び医療機器の考え方を参考にしつつ試験計画を考えることが可能である一方で、最新の科学的・技術的知見を搭載する製品や新規作用機序が期待される製品、新しい科学的知見に基づく評価方法や試験方法の導入、これまでに有効な治療方法が存在しない希少疾病を治療対象とするなど、再生医療等製品の治験デザインを現時点で一般化し論ずることは困難である。そのため、本項では再生医療等製品の治

験計画で最初に検討することが望ましい点を中心にまとめた。製品の臨床的有用性の根拠となるデータを効率的に収集するため、開発者は規制当局と開発早期から開発上の論点を共有し、遅滞なく開発が進行するよう PMDA 相談を積極的に活用することが推奨されている。

3.4.1 対象集団

治験の対象集団は、再生医療等製品が投与の際に侵襲的操作を伴うことや長期的な生着による影響のリスクがあることが多く、健常者を対象とするコンセンサスが得られない場合が多い。

技術的ガイダンス¹⁶の「4.2.3.対象集団の定義について」では、ヒト（自己）由来製品等では、製造期間中に治験参加者の状態が変化する可能性が考えられる場合には、臨床試験への組入れ及び細胞・組織採取のそれぞれの時点の適格性評価に加えて、製品を投与する時点で有効性及び安全性評価に適した治験参加者であることを再度確認するための適格性評価を行うことに留意が必要であると記載されている。

3.4.2 有効性の評価

3.4.2.1 対照群の選択

医薬品・医療機器の治験における対照群の選択にて考慮すべき一般的原則は、「ICH-E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」²⁸に示されており、再生医療等製品の治験でも同様に、評価のバイアスを可能な限り最小にする試験デザインが求められる。技術的ガイダンス¹⁶には、盲検化及びランダム化の可否を議論する必要があることが記載されており、バイアスを可能な限り最小にするためには、医薬品・医療機器の臨床試験と同様に、無作為化と二重盲検化がなされた試験を実施した比較に基づくことが第一選択肢となる。しかしながら、無作為化と二重盲検化が実施困難な場面は多く存在すると考えられ、執筆時点で承認されている再生医療等製品の評価資料の大半は、単群又は非盲検の試験で構成されている。2010年から継続して厚生労働省から公表されている「次世代再生医療等製品評価指標」の細胞製品の中でも、再生医療等製品の治験で、無作為化と二重盲検化が実施困難な場合の対応に言及がなされている。特に、既存治療法の効果が乏しい場合や、重症度が高い疾患の場合に、治験の中で対照群を設定することが困難な場合が想定されている。また、自家細胞の移植や *ex vivo* の遺伝子治療など、細胞の採取時に侵襲性を伴う治療では、対照群の設定が可能な場合でも、無作為化や盲検化が困難となることが想定される。対照群の設定、無作為化、盲検化の可否は対象疾患や製品の特徴に依存するため、これらを設定できない場合は客観的に説明する必要が生じる。評価項目によっては、外部対照やレジストリデータの利用が許容される場合もあるが、適切に有効性を評価する方法を検討する必要がある。

3.4.2.2 対照群の設定

対象疾患や製品の特徴を考慮して無作為化がなされた試験を実施することが困難な場合には、比較を行う対照となる情報の選択を行う際に発生するバイアスに留意する必要がある。無作為化されない場合は、次の選択肢が想定される。①前向き標準治療コホートの対照群を設置する、②レジストリデータを利用した後ろ向きの対照群を設置する、③単群の結果と閾値の比較を行う。いずれの選択肢も、利用する情報や選択除外基準等の条件定義、解析手法や評価基準等をデータの入手前に事前に規定しておくことがバイアスの軽減に繋がる。①と②の方法では、2021年3月に発出されている「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」³³を参考にした上で、使用する情報の観察研究のタイプ（前向き、後向き）や、既知の交絡因子の影響を排除できる十分な患者背景情報を有すること、収集するデータの倫理性や信頼性が十分に確保されることなどに留意する必要がある。

3.4.2.3 評価項目の客観性

医薬品・医療機器の治験における評価項目の選択は、「ICH-E8 臨床試験の一般指針」²⁶と「ICH-E9 臨床試験のための統計的原則」²⁷に示されており、再生医療等製品の治験でも同様に、評価にあたり患者や評価者の主観、施設間差といったバイアスが生じないと考えられるバリデートされた指標を選択することが望まれる。再生医療等製品の治験では、対象疾患や製品の特徴を考慮して無作為化と二重盲検化がなされた試験を実施することが困難な場合が多いため、医薬品・医療機器の治験以上に配慮が求められることが多い。評価項目の客観性は「次世代再生医療等製品評価指標」³⁴の中でも言及されており、有効性評価項目に関しては、試験治療を知っていても評価に対する影響がほとんどない堅牢な指標（例：死亡）を選択したり、直接の担当医と評価者を分けることや、第三者委員会を設置したりするなど、客観的に評価できるよう工夫することが重要となる。さらに、評価の前にあらかじめ達成基準を設定することや、評価者間及び評価実施施設間で評価法が標準化されることなどの配慮が必要となる。

3.4.2.4 条件及び期限付承認における効能、効果又は性能の推定

再生医療等製品は、治験の結果から安全性が確認されており、有効性が推定されると認められるときには、迅速に実用化が図られるよう、条件及び期限付承認制度が設けられ、2025年3月時点までに21品目が製造販売承認を受け、5品目が条件及び期限付承認を受けている（Appendix 既承認製品一覧（及び承認取り消し事例）参照）。評価資料は探索的試験及び検証的試験、探索的試験のみなど、臨床データパッケージは製品ごとに異なっていた。なお、条件及び期限付承認後に実施された使用成績調査及び製造販売後臨床試験の検討結果から「効能・効果又は性能」に対する有効性が示された製品はこれまでにない承認又は条件及び期限付承認のいずれとするかは、申請されたデータの内容に基づき規制当局がケースバイケースで判断している。そのため、承認形

式が申請後まで不明確であること、承認形式に応じて承認後のライフサイクルマネジメント計画が異なることなどから、条件及び期限付承認の予見性向上が課題であった。「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（条件及び期限付承認ガイダンス）」（令和6年3月29日）³¹及び「ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の条件及び期限付承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標（以下、MSC次世代再生医療等製品評価指標）」³⁴（令和6年3月29日）がとりまとめられ、「条件及び期限付承認ガイダンス」は、「MSC次世代再生医療等製品評価指標」を補足するとともに、対象を再生医療等製品に一般化するものとされている。条件及び期限付承認ガイダンスで、本制度の適用対象を例示することにより、制度適用に係る予見性が向上することが期待されている（表3）。

条件及び期限付承認で付された承認販売期間（最長7年間）を、一連の開発ライフサイクルとして捉え、国内の実診療下で使用成績調査や製造販売後臨床試験を完了することが特に重要であると考えられている。

表3 条件及び期限付承認ガイダンスの概要

条件及び期限付承認ガイダンス	主な内容
経緯	ガイダンス作成の経緯
趣旨	条件及び期限付承認制度の適用対象を例示するとともに、開発における留意事項、製造販売後承認条件評価に関する基本的な考え方を示す。
適用対象	<p>1) ～3) のいずれも満たす再生医療等製品が条件及び期限付承認制度の適用対象となる。</p> <p>1) 申請に係る再生医療等製品が均質でないことの方 2) 申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであることの方 3) 申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより再生医療等製品として使用価値がないと推定されるものではないことの方</p> <p>また、新規技術を用いた製品の場合等、必ずしもすべての要件に当てはまるか明確でない場合が生じることも想定されると記載されている。</p> <p>2) 「申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるものであることの方」について、有効性の推定の際の前提条件、有効性評価指標、有効性が推定できたことを判断するための達成基準を統計学的な設定等が例示されている。また、実施済みの試験から事後に「申請に係る効能、効果又は性能を有すると推定されるもの」を探索的に評価する場合に、その検討に議論の余地があると考えられるポイントが例示されている。</p>
条件及び期限付承認となる再生医療等製品の承認審査及び条件及び期限付承認後の承認条件評価計画の評価において留意すべき事項	<p>実施可能性が高い有効性及び安全性を検証するために実施する製造販売後承認条件評価の計画時に考慮すべき点として、(1) 症例数、(2) 評価実施施設数、(3) 評価項目の客観性、(4) 症例のランダム化、(5) 評価の盲検化、(6) 対照群の設定と方向（前向き or 後ろ向き）が挙げられている。</p> <p>なお、「MSC次世代再生医療等製品評価指標」では(1)～(6)に加え、(7) 使用成績調査等の選択の妥当性についても製造販売条件評価計画</p>

で説明する必要があることが記載され、「6. 条件及び期限付製造販売承認後の承認条件評価計画に基づく評価において留意すべき事項」で使用成績調査による評価の留意点について例示されている。

3.4.3 安全性の評価

技術的ガイダンス¹⁶の中で「4.5.安全性評価について」に記載されているとおり、ヒト細胞加工製品は、医薬品や医療機器と異なり、細胞・組織採取と製造期間が必要になるなど、個々の製品の特徴により臨床適用に必要な安全性情報が異なる。ヒト細胞加工製品では、投与した細胞の生着等のリスクがあることから、安全性の情報収集の方法は、個々の製品の特徴を踏まえて検討する。細胞の増殖や分化の不均一性や拒絶反応など細胞由来のリスクがあり、自家細胞・他家細胞など供給元や加工方法も安全性に影響を与える。腫瘍形成のリスクや他家細胞による免疫系への影響などを評価するため、長期間のモニタリングが必要となる（3.4.3.1 項参照）。

3.4.3.1 追跡期間

1～2年以上の長期の追跡期間を設定する試験が多く、個々の製品の特徴を考慮してより長期の追跡期間が検討される場合がある。

技術的ガイダンス¹⁶の「4.5.安全性評価について」では、少なくとも1年程度は、投与した細胞が体内から消失するまでの期間が明らかでないヒト細胞加工製品の安全性情報を収集した上で、より長期的な追跡期間について個々の製品の特徴を踏まえてより長期的な追跡期間を検討することが重要と述べられている。また、FDA ガイダンス³⁵では長期間のモニタリングが重要であることが記載されている。「CGT 製品（Cellular and Gene Therapy Products）の初期段階の試験では、多くの場合、各治験参加者に対して1年以上のモニタリング期間を設定することが適切である。活性期間が無期限のCGT 製品ではより長期のモニタリングが必要となる。製品にベクターが組み込まれている、又はベクターが単純ヘルペスウイルスなどの潜伏期間を持っている場合、スポンサーは15年間治験参加者を追跡して安全性の問題を特定する必要がある。また、治験参加者に二次的な悪性腫瘍を発症させる可能性がある遺伝子が製品に含まれている場合、長期の安全性モニタリングが重要である。」

以上、国内ガイダンスに基づき1～2年以上の長期の追跡期間を検討する例が多く見受けられ、海外ガイダンスでは個々の製品の特徴を考慮してより長期の追跡期間を検討することが必要とされている。

4 治験実施上の留意点

治験の実施では、再生医療等製品特有の種々の課題がある。本項では、特に留意すべき事項やノウハウが存在すると考えられる各プロセスを項ごとにまとめ、本 TF 参加者対象のアンケートで得た知見を各項の前半に、再生医療等製品の治験の経験を有する施設スタッフへ本 TF が実施

したインタビューから抽出した知見を各項の後半にて紹介する。本項は、過去の事例をベースにしており、かつ製品に応じて留意点は異なる点に注意すること。特に断り書きがない場合は、細胞治療・遺伝子治療に共通する事項である。モダリティに特異的な事項はそれぞれ【細胞】、【遺伝子】と文頭に記載する。

本 TF 参加者（回答数：12）に「一般的な医薬品の開発と特に異なると感じる項目」をアンケート調査した際の結果を以下に示す（複数選択可、図 1）。

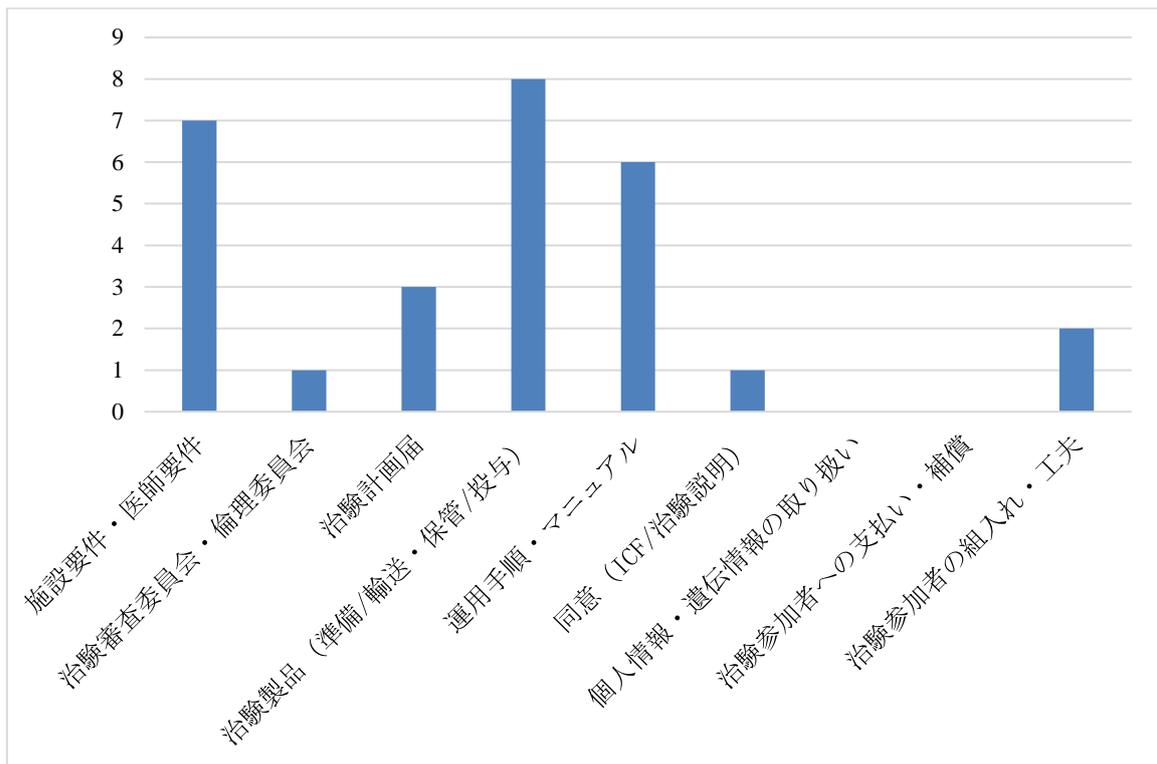


図 1 一般的な医薬品の開発と特に異なると感じる項目

なお、遺伝子治療では、日本小児神経学会から治験実施施設向けのカルタヘナ法対応マニュアルとして「アデノ随伴ウイルスベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療のカルタヘナ法第一種使用規程対応マニュアル 第2版」³⁶が公開されている。必要に応じて参考にされたい。

4.1 治験実施施設体制（施設要件・医師要件）

4.1.1 治験実施施設選定時の対応

実施候補施設の再生医療等製品の治験経験が少ない場合、以下に示した要因により、医薬品の治験と比較して施設選定に時間を要することが多いため、実現可能性/施設選定調査は余裕をもって計画する必要がある。

- 【細胞】CPC（Cell Processing Center：細胞培養加工施設）等、医薬品の治験で使用しない設備が必要となる場合、実施候補施設で設備の状況の把握に時間を要するケースがある。

- 【遺伝子】実施候補施設内での感染対応に必要な事項の確認のため、院内調整（廃棄に関する院内手順書の作成等）に時間を要するケースがある。

治験実施施設選定にあたり再生医療等製品の治験で注意して確認が必要な項目の例を示す。

- 再生医療等製品 SOP (Standard Operating Procedures)
- 再生医療等製品 GCP (Good Clinical Practice) のトレーニング
- 治験製品の搬入経路
- 治験製品の投与手順の対応
- 治験製品の保管・調整対応（ディープフリーザーなど）
- 治験製品に応じた拡散防止措置（治験製品の不活化対応、安全キャビネット、治験製品の廃棄のための滅菌設備、院内委託業者など）
- 原料供給業者としての要件
- （免疫抑制剤の併用が必要となる場合）免疫抑制剤の使用経験や他科との連携方法
- 品質契約の内容及びレビュー手順
- アフェレーシス検体ラベルの項目・発行手順
- 保険外併用療養費制度の適応範囲
- 入院を含む緊急時対応
- 【細胞】（治験製品の投与に手術を伴う場合）医師の手術手技のレベル、手術・入院中のプロトコル検査規定検査の対応
- 【細胞】CPC 施設
- 【遺伝子】消毒のための SOP

4.1.2 治験開始前の対応

治験実施施設の選定後、症例登録開始までの施設の治験体制準備に際して、再生医療等製品の治験で医薬品治験に加えて必要となる対応の留意点を以下にまとめる。なお、施設選定時にあらかじめ確認すべきかを施設の経験に応じて検討すること。

- 治験製品管理者が医薬品治験で治験薬管理者を担当している部署・担当者と同一でよいか、確認が必要（外科的な処置が必要な治験製品の場合、薬剤部では治験製品管理者を引き受けられない場合がある）。
- 治験製品投与に使用する資材（ルートや注射針等）の指定がある治験では、（指定資材が院内で通常使用している資材と異なる場合）受入れの交渉や院内審査が必要なことがある。
- 組入れ施設と治験製品投与施設が異なる場合は、両施設で IRB (Institutional Review Board) 付議 (Single IRB の利用も可) ・ EDC (Electronic Data Capture) 整備をすることが望ましい (両施設で同意取得する場合がある)。1 症例に対して 2 つの治験実施施設が関与するため、関係

性が構築されている施設を選定すると円滑に進む。また、EDC等の構築・調整の必要性や各治験実施施設に対する費用算定を早期から相談しておくが良い。

- 【遺伝子】感染性のある治験製品の場合、治験実施施設の他科（内科の場合、外科。画像診断する場合、放射線科。）や薬剤部以外の各部門（看護部、検査部、感染防御センター等）へ感染対策等の情報伝達が必要である（事前に依頼者からの説明を求められるケース有）。
- 【細胞】手術を要する場合、手術設備の整備・確認や医師のトレーニングが必要。
- 治験製品の製造枠に制限がある場合、製造スケジュールを踏まえ、治験実施施設横断的に組入れの順番を調整する必要がある。

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 製品によるかもしれないが、実施施設選定に関わる依頼者対応で、施設側として医薬品治験と比較し大きく異なると感じる点はない。
- 既承認の品目は院内での通常診療のプロセスが確立しているため、治験に必要な手順や書類、製品搬入や原材料回収希望日など、異なる部分があれば依頼者から事前に提示してほしい。
- 専門知識が必要な場合は、CRA（Clinical Research Associate）が技師などのスタッフと直接やり取りを行うことでスムーズに体制を整えることができた。
- 再生医療等製品は関わる部署が多いため、検査の予約時間や各スタッフのそれぞれの空き時間を考慮し、曜日ごとに治験参加者の導線をシミュレーションすることが重要である。
- 原資料の特定プロセスを検討する際、再生医療等製品のように長期で継続する治験は、電子カルテに原データが残されることが理想的である。
- 【細胞】治験製品やその搬送に必要な機材の受取り時間や返却時間の制限が厳しいものもあり、予備の薬剤がなく失敗ができない緊張感もあることから、スタートアップミーティング等で手術・投与等のロールプレイを実施することが有用であった。
- 【細胞】手術を伴う場合、ベッドの確保とスタッフ（医師、治験参加者、製造所、手術室等）のスケジュールの調整は工夫が必要である。スケジュールは、院内プロセスや治験で定められたプロセスをもとに標準パターンをつくり調整をしていた。疾患特性上状態の安定しない患者を対象とする試験や、自家細胞を用いる治験では採取のやり直しが発生する事例もあり（初期採取細胞の状態が悪い/中々増殖しない等）、その場合は標準パターン外のためにスケジュールを改めて引き直す必要がある。
- 【細胞】原材料採取が順調であっても製造した製品が規格外となることがある。規格外の場合の投与、必要に応じて再採取すること及びその際の再同意の可否を依頼者と医師で検討する必要がある。
- 【細胞】開始前に治験実施施設同士で情報交換するためのミーティングが設定されたことがあった。原材料の採取から投与まで医師同士の手技の共有や議論が活発に行われたことは大変有意義であった。

4.2 治験実施体制（治験審査委員会/倫理委員会）

IRBに関するもので、再生医療等製品の治験で医薬品治験に加えて必要となる対応の留意点を以下にまとめる。

- 倫理委員会など、IRB以外の会議体での審議（カルタヘナ法関連、遺伝子解析）の要否。
- 【細胞】通常の有害事象に加えて、移植後に移植細胞に関連する問題が認められた場合、不具合報告としてIRBに報告する必要がある。

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 感染症の問題、アレルギーや免疫拒絶反応及び腫瘍形成の副作用等の治験参加者に好ましくない事象が発生した場合の対応方法に関する質問が挙がることもある。
- 臨床研究であれば特定認定再生医療等委員会へ諮ることがあるが、治験は当該委員会の審査の対象外である。認識を揃えるために治験が対象外であることについて治験実施施設スタッフへの説明が必要である。

4.3 治験計画届

治験計画届の対応の留意点を以下にまとめる。なお、治験計画届書の作成方法は、医薬品と異なるため、「PMDA 加工細胞等治験届入力マニュアル」³⁷を参照すること。治験計画届書のフォーマットや PMDA 加工細胞等治験届入力マニュアルは PMDA HP³⁸より入手可能である。

- 治験計画届書のフォーマットが医薬品と異なり、所定の PDF ファイル（届書）及び Excel ファイル（別紙）に直接入力する必要があるため、医薬品で使用している電子システム（DD Works など）を使用することができない。なお、XML ファイルの作成、提出は不要である。
- 再生医療等製品と医薬品を併用する治験の場合、主たるものがどちらであるかにより届書が異なる。なお、開発中止時は医薬品の届書を使用した場合でも、再生医療等製品の開発中止届の提出が求められる。
- 治験使用薬などの必須入力欄がフォーマット化されておらず、備考への記載が必要である。
- 治験計画変更届書の作成時、新旧対比表はマニュアルの記載例を参考に作成することを本 TF では推奨する（任意の別紙であるが、マニュアルと異なると指摘を受けることがある）。
- 治験実施施設名等に変更が生じた場合、別紙 2-1、別紙 2-2 及び別紙 2-3（実施医療機関の一覧、治験分担医師の一覧及び治験製品の交付数量の一覧）すべてに反映が必要である。
- 非臨床安全性や品質に関する資料は 30 日調査の重要ポイントである³⁹。品質の資料は、会社によっては PMDA と合意の上、RS 戦略相談の品質に係る相談時の資料を添付することで、治験計画届時に新たな資料を作成せずに対応している。
- 【細胞】ドナーの適格性に関する説明資料の添付が必要である。

再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて¹⁶

2.1.3. 原料及び材料となる細胞・組織のウイルス安全性管理

ヒト（同種）由来製品については、由来する原料又は材料となる細胞・組織については、生物由来原料基準や「5. 文献」の 3)、5)、7) 及び 8) に示すとおりドナーの適格性が十分であることを確認する必要があり、通常、初回治験届出時において具体的に説明が求められる点に留意する必要がある。

4.4 治験製品（準備／輸送・保管／投与）

治験製品の準備、輸送・保管、投与やその他製品に関するもので、再生医療等製品の治験で医薬品治験に加えて必要となる対応の留意点を以下にまとめる。

4.4.1 治験製品準備

- 【遺伝子】 感染性物質の輸入時には、国際輸送する際に生物由来の感染性物質に割り当てられる国連番号 UN3373、日本語では生物由来物質（カテゴリーB）に該当するため、その基準に適合した包装が必要である。
- 【細胞】 他家製品の場合、ロット間の品質の同等性を確認するために1試験で複数のロットの有効性を評価することが求められるため、複数ロットの製品の準備が必要である。
- 【細胞】 治験参加者ごとに調製した製品の準備が必要になる場合がある。

Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2021-2022⁴⁰

(例：カテゴリーBの感染性物質の包装手法)

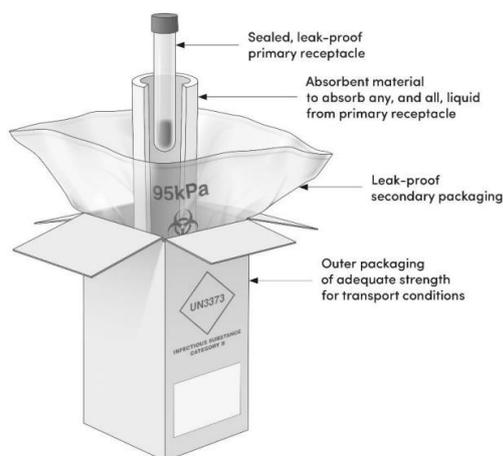


Figure 5. Example of triple packaging materials that may be used to comply with P650 for Category B infectious substances.

4.4.2 治験実施施設対応（輸送／保管・管理／調製・投与）

輸送・管理・調製方法に関するもので、再生医療等製品の治験で医薬品治験に加えて必要となる対応の留意点を以下にまとめる。

- 凍結が必要な試料の超低温での輸送、保管
- 低温下や安全キャビネットでの調製
- 融解機材（恒温槽）のメンテナンス
- 輸送、保管機材の清掃手順の整備
- 搬入経路の設定/搬入マニュアルの作成
(特に病院内の輸送、エレベーターの使用可否等) (製品によっては当局への提出が必要)
- 盲検を維持するための対応や投与手順のデモ
- 各治験実施施設での治験製品搬入から手術室までの導線の検討及び文書化
- 【遺伝子】(治験製品が感染性物質の場合) 感染性物質に準じた輸送、感染性廃棄物の容器など専用資材の貸与
- 【細胞】 検体採取から治験製品の投与までの検体のトレース

4.4.3 治験製品に関するその他留意事項

- OOS（Out of Specification：規格外品）の取扱い及び発生リスクの事前検討が必要となる（必要に応じ PMDA 相談を実施）。
 - 投与後に OOS であったことが分かった場合：安全性担保/解析上の取扱いなど。
 - 投与前に OOS であったことが分かった場合：投与可否。再同意取得の要否。
 - OOS の発生によりロットごと使用不可になるケースや治験登録の中断なども起きうる。
- 【細胞】他家細胞を使用する場合、ドナー確保が必要となる（治験とは別に検体提供、同意及びスクリーニング検査等）。
- 自家細胞製品等の個別化医療の場合、温度逸脱などで使用不可となった時は再作成が必要となってしまうので通常の医薬品より厳密な管理が必要となる。
- 【細胞】原料の採取方法が生物由来原料基準に適合する必要があるため、自家細胞製品の場合は治験の中でその手順の構築が必要となる。

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 投与に際して必要な物品などを整理し、依頼者提供なのか、治験実施施設で購入するのかなど、貸与契約書作成までに情報提供をして欲しい。
- 搬送に関しては移動手段の設定（エレベーター/階段）、停電が起きた場合のルート設定、放射線の影響を避けるルート設定など、細かく院内での導線を定めている。
- 投与後も製品の保管を求められることがあるが、治験実施施設の取り違いリスクを考慮すると都度回収するなどの対応をしてほしい。
- 【細胞】組織モデルを用いた採取や投与のデモは非常に有用であった。必要に応じ医師のみでなく、看護師など他のスタッフにも同席いただくのがよい。
- 【細胞】治験製品の依頼→製造→配送のスケジュールに治験参加者、医師、手術室の予定を全て合致するよう調整する必要がある。
- 【細胞】治験製品の保管スペースを確保するため、ドライシッパー（試料を液体窒素の気相環境下で搬送するための容器）等の大きさは事前に教えてほしい。
- 【細胞】原材料の採取や投与時などは細胞の運搬業者や依頼者が立ち会っていただいたことがあり助かった。

4.5 運用手順・マニュアル

通常の医薬品治験で作成する手順書に加えて再生医療等製品で追加作成が必要な資料の例を以下に示す。

- 治験製品搬入手順書
- 検体・排泄物の取扱い手順書
- 嘔吐物の処理/衣服やリネン類に血液付着した際の処理などのマニュアル
- 曝露時の対応手順書
- 不具合の報告に関する手順書
- 未使用の治験製品の回収、廃棄含む管理マニュアル
- 【細胞】移植予定日までのスケジュール調整に関する手順書

また、留意点を以下にまとめる。

- 【遺伝子】DLT（Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性）評価期間中は入院下としたが、その間個室病棟を使用する必要があった。
- 【遺伝子】個室による排出管理は求められていない場合（例：AAV（Adeno Associated Virus：アデノ随伴ウイルス））でも、医療機関として個室での管理を求める場合が多いため、依頼者の方針を事前に検討すべきである。
- 【遺伝子】医薬品治験では使用することが少ない資材が必要な場合、治験実施施設から資材の提供を求められる場合があるため、依頼者の方針を事前に検討すべきである。以下に例を示す。
 - 感染性廃棄物のための容器
 - スタッフの手袋
 - 防護服
 - 治験参加者の病衣・下着など
 - 入院期間中の使い捨て食器

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 治験製品の取扱い手順書、製品調整から投与までの手順書、トレーニング手順書などは可能な限り早めに提供して欲しい。また、投与にあたり必要な資材が事前に分かっている場合は、調達、予算取り、経理との調整等の時間を要する作業に前もって取り組むことができる。完成した手順書が必要なわけではなく、出せる範囲の情報を変更する可能性等々含めて提示いただければ、CRC（Clinical Research Coordinator）・治験実施施設としても把握している情報の範囲で事前に動くことができる。
- 詳細な製品調整手順を把握する必要がある医師等に対して、適切にフォローしてほしい。
- 国際共同治験の場合、海外と日本と異なる手順（生理食塩水の濃度の違いなど）は共有して欲しい。
- 【遺伝子】カルタヘナ法対応のため、廃棄に関する手順書、拡散防止措置に関する院内手順書を作成する必要があるため、調整には時間を要した。

4.6 同意（ICF/治験説明）

通常の医薬品治験で記載する内容に加えて再生医療等製品のICF（Informed Consent Form）で記載すべき内容、再生医療等製品で記載する際に考慮が必要な内容及び治験説明時の留意点を以下にまとめる。

再生医療等製品のICFで記載すべき内容：

- 「治験の参加を取りやめる場合の治験製品の取扱いに関する事項」の記載（医薬品では規程されていない）

再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令 第71条⁴¹

治験責任医師等は、前条第一項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない

十 治験の参加を取りやめる場合の治験製品の取扱いに関する事項

- リスク（長期安全性の懸念、一部の出荷判定結果が移植後となる場合など）

- カルタヘナ法の第一種使用規程承認申請書に通常「投与を受けた患者が当該治療施設以外の医療施設で治療を受ける場合には、本遺伝子組換え生物等の投与後、排出等の管理が不要となるまでの期間、外部医療施設に対し第一種使用規程の承認を受けた遺伝子組換え生物等が投与された患者であることが情報提供されるよう、当該患者に適切な指導を行う。」ことが記載されるため、治験参加者に本カルタヘナ法対応の指導が必要（治験参加カードにも記載）。
- 【遺伝子】 治験参加者の日常生活に関わる制限事項（体液、廃棄物等の処理など）
- 【細胞】 製造失敗のリスク、製造まで時間を要すること、その間に増悪すると治験治療は受けられないことなど

治験説明時の留意事項：

- 治験による頻回な通院・入院、評価項目の増加、通院先の増加（投与施設と投与後のフォロー施設が異なる場合）など治験参加者の負担が増える。
- 【遺伝子】 「遺伝子組換え」に対する治験参加者本人や家族の不信感が存在している場合がある。
- 【遺伝子】 ベクター排泄を検査する治験の場合、精液などの特殊な検体を採取が必要となる。
- 【遺伝子】 免疫応答発現有無を確認する場合、採血量や来院頻度が医薬品の治験と比べて多くなる。
- 【遺伝子】 カルタヘナ法関連対応（尿/洗濯時の不活化対応など）が治験参加者及び家族の負担となる。
- 再生医療等製品特有の安全性の懸念がある（サイトカイン放出症候群など）。
- 製品に応じて無菌試験等の結果を待たずに投与すること、治験参加者が将来新たに病原体等に感染した場合の対応等に関する説明が必要である。
- 【細胞】 治験製品の出荷判定が遅れるリスクや不適となるリスクがあり、予定通り移植が行えない可能性がある（治験製品の出荷判定のタイミングと移植のタイミングにより、出荷判定の結果が一部後になる場合がある）。
- 【細胞】 他家細胞を使用する場合は、ドナーへの説明・同意の取得が必要である。
- 病理検査の同意取得は、治験参加の同意取得時に併せて別途実施する。

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 同意取得は自由な意志に基づくものである必要があるため、情報を正確に提示し、治験参加者に選択肢として提供することが大切である。一度投与すると撤回をしても製品を体内から取り出すことは困難であり、気にされる治験参加者もいるため、理解できる文章に落とし込むことが重要である。
- 再生医療等製品は期待が大きい反面、確実に効果があるわけではないということは誤解ないように伝える必要があった。治療に希望を持たれる治験参加者も多いが、治験製品の不具合により投与のやり直しや中止が発生することがあるため、治験説明時に想定される事象は説明することが必要である。またその場合の再同意の可否や対応については依頼者と医師で協議する。
- 自分が何人目の投与になるかなど、その製品の過去の実績を気にされる治験参加者が多く、海外データや過去試験の結果などは説明できるよう準備している。

4.7 個人情報・遺伝情報の取扱い

個人情報や遺伝情報の取扱いに関するもので、再生医療等製品の治験で医薬品治験に加えて必要となる対応の留意点を以下にまとめる。

- 【遺伝子】 遺伝情報の開示に関するガイダンスの設定、遺伝カウンセラーを設置するかどうか検討が必要

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 【遺伝子】 遺伝の懸念や誤解を持たれる可能性はあるため、遺伝子導入やゲノム編集については治験説明時に治験参加者が適切に理解できるよう説明する必要がある。

4.8 治験参加者への支払い・補償

治験参加者への支払いや補償の観点での医薬品と再生医療等製品の治験の違いを以下にまとめる。保険外併用療養費支給対象外経費の依頼者負担範囲に、医薬品との違い等がある（原則、投与の前後1週間）

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項について⁴²の一部改正について

第3 保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める基準等

4 再生医療等製品の治験に係る診療に関する事項

(3) 保険外併用療養費の支給対象となる診療については、治験依頼者の依頼による治験においては、医療保険制度と治験依頼者との適切な費用分担を図る観点から、治験に係る診療のうち、手術若しくは処置又は歯冠修復及び欠損補綴の前後1週間（2以上の手術若しくは処置又は歯冠修復及び欠損補綴が行われた場合は、最初の手術若しくは処置又は歯冠修復及び欠損補綴が行われた日から起算して8日目に当たる日から最後の手術若しくは処置又は歯冠修復及び欠損補綴が行われた日から起算して8日を経過する日までの間とする。）に行われた検査及び画像診断、当該治験の被験製品及び対照製品（以下「当該治験製品」という。）並びに診療報酬上評価されていない手術、処置、歯冠修復及び欠損補綴に係る費用については、保険外併用療養費の支給対象とはしないものとする。

（後略）

- 1回投与の製品の場合は、投与後1週間以降は保険外併用療養費制度の適用対象外である。
- 【遺伝子】 感染性への配慮のため治験実施施設からの要望で、入院費用や個室管理するため差額ベッド代を治験依頼者が負担する場合は高額になる。

- 治験補償を包括契約としている場合でも、対象を医薬品に限定した契約の場合があるので、初めて再生医療等製品の治験を実施する場合は事前に契約内容を確認し、必要に応じて保険会社への確認をすることが望ましい。

治験実施施設のスタッフへのインタビューで得られた意見

- 経験の少ない治験実施施設では、医薬品治験と異なり再生医療等製品治験の保険外併用療養費制度の適用期間が投与期間前後 1 週間である点を把握していない場合があるため医事課への説明があるとよい。

5 承認申請及び承認申請後の対応

5.1 再生医療等製品申請前相談（申請前相談）

5.1.1 申請前相談の概要

再生医療等製品の開発では、開発初期から規制当局と密に相談を行い、非臨床試験や治験計画に加え、特に製品品質に関する課題や検討事項を確認する必要がある。それらの確認事項を踏まえた試験結果が得られた後承認申請資料のまとめ方、資料の十分性等についてそれまでの臨床試験結果に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うものが申請前相談である²⁴。申請前相談自体は医薬品と同様であり、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）等を提示し、承認申請を行うことの適切性確認に有用である。

5.1.2 申請前相談における留意事項

申請前相談では、医薬品と同様の「承認審査予定事前面談」の相談枠はないが、事前面談を活用し、医薬品の承認審査予定事前面談の通知を参考に相談資料を作成し、承認申請後スケジュールの確認を行うことも可能である。また希望する場合、有料で面談記録の作成も可能である。

5.1.3 その他の留意事項

申請前相談や、それ以前の治験実施中における当局対応に関する留意事項は下記を参照のこと。

- 承認申請書の準備、作成では医薬品と異なる点もあるため、製造販売承認申請に関する通知^{43,44}を参照すること。
- CAR-T 製品の場合：規格外製品が発生した場合の対応（規格外製品を提供する場合は、提供可能とする規格や、その提供スキームの詳細等）を PMDA と合意する必要があるため、治験中に発生した規格外製品提供の実績を踏まえ、事前面談等を活用し早めに PMDA と相談を進めることが望ましい（4.4.3 項参照）。
- 先駆け審査指定制度における指定要件は医薬品と概ね同様であるが、画期性の要件等に若干の差異もあるため、当該制度の詳細や指定品目一覧等は厚生労働省 HP の「先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品指定制度について」⁴⁵を参照されたい。指定を希望す

る場合は、先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品指定相談が利用可能であるため、当該製品の開発計画を踏まえて相談時期を検討することが望ましい。

5.2 承認申請

5.2.1 再生医療等製品の承認審査の概要

2013年11月27日に公布された薬機法では、再生医療等製品が新たに定義された。再生医療等製品は、人や動物の生きた細胞・組織を用いた製品や遺伝子治療用の製品であり、従来の医薬品・医療機器と異なる性質を持っていることから、承認審査の観点で異なる点がある。

再生医療等製品の申請に関する情報（関連通知等）は、PMDA HP²¹を参照すること。条件及び期限付承認制度の詳細に関しては、3.4.2.4項を参照のこと。

5.2.2 申請から承認までのタイムライン

再生医療等製品に係る承認審査のタイムラインはPMDA HP⁴⁶に記載されている。特段の問題がなかった場合、申請受付から総審査期間の目標は通常品目：12ヵ月、優先品目：9ヵ月である。

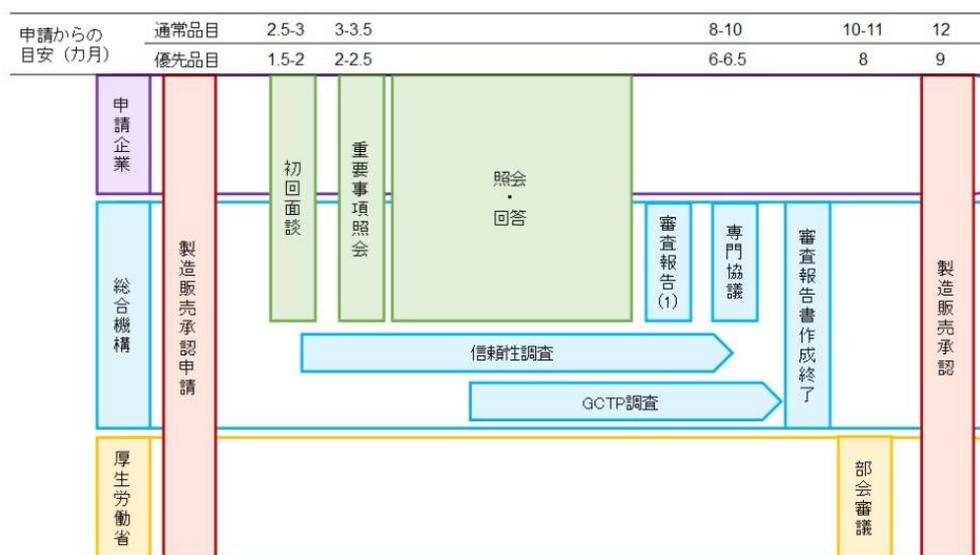


図 2 申請から承認までのタイムライン

5.2.3 適合性調査

再生医療等製品では、PMDA が国内外の製造所に対して製造設備・製造管理・品質管理の手法が Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice (GCTP) に適合しているかどうかを調査する。GCTP 適合性調査申請にあたり提出すべき資料及び再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する通知は、PMDA HP⁴⁷を参照されたい。各製造所が GCTP 適合性調査時にどのように準備及び対応をすべきかの検討に時間を要する場合がある。また、GCTP 調査特有の対応事例が不足しているため、注意が必要である。

5.2.4 承認申請における留意事項

一般的な承認申請における留意事項について、以下有効性、安全性及びその他の観点で記載する。

5.2.4.1 有効性

- 治験参加者数及び日本人治験参加者数が限られていることが多いことから、適切な有効性の評価方法（評価項目／評価時期／臨床的意義／閾値）に関して試験開始前に PMDA 相談で合意した事項に対して、得られた結果から妥当性を示す必要がある。
- 条件及び期限付き承認における製造販売後承認条件評価として実施する製造販売後使用成績調査若しくは製造販売後臨床試験のデザイン計画に関する留意事項については、(1) 症例数、(2) 評価実施施設数、(3) 評価パラメータの客観性、(4) 症例のランダム化、(5) 評価の盲検化、(6) 対照群の設定と方向（前向き又は後向き）、(7) 製造販売後使用成績調査等の選択の妥当性の要素を踏まえた上で、安全性確保のためのリスクマネジメントに加え、有効性エビデンスの収集が達成できないリスクに関する管理計画を提示し、条件及び期限付承認の取得前に PMDA と合意しておくことが必要である³¹。
- リアルワールドデータを用いた外部対照比較による有効性の活用を検討してもよい。
- 承認取得後も有効性の情報収集を求められる場合がある。

5.2.4.2 安全性

- 治験参加者数及び日本人治験参加者数が限られていることが多いことから、承認取得後も全例を対象とした製造販売後調査、データベース調査又は更なる安全性の評価及び／又は情報提供を求められる場合がある。
- 安全性プロファイルの国内外差の説明が求められる。

5.2.4.3 その他

- 再生医療等製品の販売／製造販売業の許可取得、承認申請書、添付文書記載様式、指定再生医療等製品の指定審査、一般的名称の取扱い、医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）等、医薬品と異なり現時点では RMP 作成が求められていない等異なる手順があることから、不明な点は早めに PMDA 及び／又は厚生労働省と相談することが推奨される。条件及び期限付承認の場合には、当該期間内に改めて承認申請が必要となることに留意が必要である。

5.3 製造販売後調査（Post Marketing Surveillance : PMS）

再生医療等製品は従来の医薬品とは異なる特性を持つため、市販後の安全性と有効性の確保に独自のアプローチが求められる。特に再生医療等製品の治験では有効性及び安全性の情報が限定的であることが多いため、製造販売承認申請時に再審査に向けて、合理的・実施可能性のある PMS を計画することが重要である。また、再生医療等製品は条件及び期限付承認が適用されるものもあり、PMS の結果が承認維持に直接影響することから開発計画で PMS は重要な位置づけとなる。ここでは臨床開発担当者に参考となる PMS の情報を中心にまとめる。

5.3.1 規制とガイドラインについて

再生医療等製品の PMS に関連する主要な規制やガイドラインを紹介する。なお、これらの規制やガイドラインを参考に計画を検討することに加え、PMDA 相談を活用することも重要である。PMS に関連する相談には、再生医療等製品製造販売後臨床試験等計画相談、再生医療等製品製造販売後臨床試験等終了時相談、再生医療等製品レジストリ使用計画相談がある²⁴。

再生医療等製品では、その特性を踏まえた新たな承認制度が創設されていることから、それに伴い「再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年 7 月 30 日厚生労働省令第 90 号）⁴⁸ が公布されている。PMS を実施する上で考慮すべき基本的な事項がまとめられていることから、最初に理解すべき事項となる。

再生医療等製品に特有の制度として条件及び期限付承認制度があり、これまでに 5 製品が条件及び期限付承認を取得した（2025 年 3 月時点）。条件及び期限付承認後に改めて行う製造販売承認申請までの期間中は、原則として全例での製造販売後承認条件評価が必要であり、製造販売承認申請時の再審査に向けて、合理的かつ実施可能性のある PMS デザインを提示する必要がある。そのため、PMS デザインの検討には、PMS の主幹部と連携して臨床開発担当者も参加する必要があると考える。製造販売後承認条件評価として実施する製造販売後使用成績調査又は製造販売後臨床試験のデザイン計画に関する留意事項（5.2.4.1 項参照）を踏まえ、安全性確保のためのリスクマネジメントに加え、有効性エビデンスの収集が達成できないリスクに関する管理計画を提示し、条件及び期限付承認の取得前に規制当局と合意する必要がある。

再生医療等製品では、市販後に使用される想定患者数が少ない場合が多く、その場合、全例調査となることが想定されるため、レジストリの活用が重要である。再生医療等製品でのレジストリの考え方は、「「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について」（令和 3 年 3 月 23 日）⁴⁹、「再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」（令和 2 年 3 月 23 日）⁵⁰、「レジストリ又は医療情報データベースのデータを再生医療等製品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和 5 年 3 月 31 日）⁵¹を参照されたい。

その他、基本計画書の作成方法や調査の実施手順は「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)⁵²を、使用成績等定期報告、再審査の手続きなどは「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)⁵³を参照されたい。

5.3.2 レジストリの活用（情報収集体制）について

再生医療等製品の特性に応じて様々なレジストリが利用されており、再生医療学会が主導する再生医療等データ登録システム（National Regenerative Medicine Database : NRMD）や、再生医療学会以外の団体・学会が主導する対象疾患特有の既存レジストリ（例：テムセルの造血細胞移植登録一元管理プログラム（Transplant Registry Unified Management Program : TRUMP））などが挙げられる。なお、既存の団体や学会が主導する対象疾患特有の既存レジストリは、PMS用に設計されておらず、市販後調査として利活用する場合の運用が複雑であることもあり、慎重な検討が必要である。NRMDは、日本再生医療学会がPMDAと共同で開発した、日本医学会との協力により運営される官民一体型のデータベースである。再生医療等製品の研究開発の支援を目的としており、「再生医療等製品患者登録システムへの参加等について（依頼）」(平成29年9月28日)⁵⁴で、再生医療等製品の製造販売後調査等での使用が依頼されているので参照されたい。

NRMDは臨床研究（治験を含む）での臨床成績評価を担うNRMD/CRと、薬事開発での製造販売後調査等フェーズを担うNRMD/PMSの2つのデータベースがある。両データベースを一元管理することで横断的データ活用が可能となり、トランスレーショナルリサーチやリバーストランスレーショナルリサーチにも活用することができる。また、Good Post-marketing Study Practice（GPSP）省令、Computerized System Validation（CSV）に完全対応し、PMDA・ICH・FDA・EMA等により定められた臨床研究のための法規制上の要件や実施基準を満たしている⁵⁵。したがって、NRMDは臨床研究（治験を含む）から製造販売後調査までのあらゆるフェーズをカバーし、再生医療の安全性と有効性を評価するためのデータを収集・管理することを目的としており、再生医療の研究者や医療機関にとって非常に重要なツールとして、再生医療の進展に大きく貢献することが期待されている。NRMDを利用するための手順やスケジュールなどはNRMDのHP⁵⁵で紹介されている。

5.3.3 既承認製品一覧のPMS事例

再生医療等製品のPMSでは、前述のとおり全例調査が想定され、中でも条件及び期限付承認に該当する製品では、製造販売後承認条件評価を行うことが求められる。条件及び期限付承認された再生医療等製品の製造販売後承認条件評価の内容及び特記事項を表4に示す。その他の再生医療等製品については、製薬協の再生医療等製品承認品目申請資料分析（Life Cycle Management情報）⁵⁶を参考にされたい。

表 4 条件及び期限付承認された再生医療等製品

製品名	承認の期限	製造販売後承認条件評価試験の内容及び特記事項
ハートシート	5年 +3年延長	市販後の使用成績調査として49例の有効性を解析した結果、再生医療等製品・生物由来技術部会は「有効性は示されておらず、承認することは適切ではない」と結論づけられた（2024年7月）。
ステミラック注	7年	製造販売後承認条件評価が進行中（2025年3月時点）。使用成績調査の詳細はjRCT2053210130を参照。
コラテジェン筋注用 4mg	5年	非盲検下で実施した市販後調査では、二重盲検の国内第III相試験成績を再現できなかったことから条件及び期限付承認後に改めて行う製造販売承認申請を取り下げた（2024年6月）。
デリタクト注	7年	製造販売後承認条件評価が進行中（2025年3月時点）。使用成績比較調査の詳細はjRCT2033210469を参照。
アクーゴ脳内移植用注	5年	製造販売後承認条件評価試験を計画（2025年3月時点）。製造販売後臨床試験の詳細はjRCT2033240263を参照。

5.4 最適使用推進ガイドライン

再生医療等製品の最新の科学的見地に基づく最適な使用を促進するために、承認審査と並行して「最適使用推進ガイドライン」の作成が必要となるものがある⁵⁷。この最適使用推進ガイドラインは、患者や医療機関の要件や留意事項を示し、医療従事者や関係者が遵守することで、患者の健康と福祉に貢献することを目的としている。

5.4.1 最適使用推進ガイドラインの目的

最適使用推進ガイドラインには以下の目的がある。

- 科学的根拠に基づく最適使用の目的
- 高額な再生医療等製品による医療財政への影響緩和の目的
- 医療機関及び患者の要件を指定する目的
- 副作用が発現した際の迅速な対応を求める目的
- 継続的な情報の蓄積と更新の目的

新規作用機序を有する革新的な再生医療等製品では、最新の科学的見地に基づく最適な使用を推進する観点から、承認に係る審査と並行して最適使用推進ガイドラインを作成し、当該再生医療等製品の使用に係る患者及び医療機関等の要件、考え方及び留意事項を示すこととしている⁵⁷。最適使用推進ガイドラインは、再生医療等製品の安全かつ効果的な使用を推進するための重要な枠組みであり、医療従事者及び関係者はこれを遵守し、革新的な再生医療等製品の適切な使用を通じて患者の健康と福祉に寄与することが求められる。

この最適使用推進ガイドラインは、効果的かつ安全な使用を確保するために一定の要件を満たす医療機関及び患者の要件を定めている。特に副作用が発現した際の迅速な対応が可能となるよう、使用する医療機関には一定の要件を満たすことが求められる。また、治験における有効性・安全性情報が限定的であることから、有効性及び安全性に関する情報が蓄積され、必要に応じて随時改訂される。さらに、革新的で高額な再生医療等製品の使用に伴う医療費負担や医療保険財

政に与える影響が懸念されるため、この最適使用推進ガイドラインが設定されている。

5.4.2 最適使用推進ガイドラインがある再生医療等製品

国内で承認されている 21 品目（2025 年 3 月時点、本承認に至らなかった 2 品目含む）の再生医療等製品の中で、最適使用推進ガイドラインが設定されているのは以下の 6 品目である（2025 年 3 月時点、表 5）。

表 5 最適使用推進ガイドラインが設定されている再生医療等製品

販売名	一般名	適応	リンク
アベクマ点滴静注	イデカブタゲン ピクルユーセル	多発性骨髄腫	https://www.pmda.go.jp/files/000268651.pdf
イエスカルタ点滴静注	アキシカブタゲン シロルユーセル	大細胞型 B 細胞リンパ腫	https://www.pmda.go.jp/files/000268652.pdf
キムリア点滴静注	チサゲンレクルユーセル	B 細胞性急性リンパ芽球性白血病	https://www.pmda.go.jp/files/000268653.pdf
		びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	
		濾胞性リンパ腫	
ステミラック注	ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善	https://www.pmda.go.jp/files/000237404.pdf
デリタクト注	テセルパツレブ	悪性神経膠腫	https://www.pmda.go.jp/files/000242355.pdf
ブレヤンジ静注	リソカブタゲン マラルユーセル	大細胞型 B 細胞リンパ腫	https://www.pmda.go.jp/files/000270020.pdf
		濾胞性リンパ腫	

5.4.3 最適使用推進ガイドラインがある再生医療等製品の特長

最適使用推進ガイドラインの通知は医薬品と同じであるが⁵⁸、現在、最適使用推進ガイドラインがある再生医療等製品の共通点は、これらの製品が高度に専門的であり、特定の条件下でのみ使用されることである。個々の対象疾患に応じて、投与対象となる患者、施設、医師、該当再生医療等製品に関連する医療や使用方法における注意が規定されている。特に施設要件として、患者の安全性を確保するための医療体制と情報管理の体制が求められることが特徴と考える。以下、再生医療等製品における最適使用推進ガイドラインの共通の項目を挙げる。

- 該当再生医療等製品に関連する医療が実施可能であること
- 主科以外に該当再生医療等製品に関連する科が必要な場合、適切な処置ができる体制が整っていること
- 該当再生医療等製品に関連する不具合・副作用への対応として、モニタリングを含めた医療体制が整っていること
- 十分な知識と経験を有する医師が該当再生医療等製品を用いた治療の責任者として配置されていること
- 製造販売業者が実施する該当再生医療等製品の使用にあたっての講習を修了している医師が所属されていること

- 再生医療等製品に関する情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告業務等が速やかに行われる体制が整っていること
- 該当再生医療等製品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関係学会と協同して行われる調査やレジストリを適切に実施することが可能であること

また、国内で承認されている再生医療等製品の中で、最適使用推進ガイドラインが設定されている6品目の中で4品目は、再発又は難治性の血液がんを対象としており、それらはすべてCAR-T細胞療法である。国内で承認されているCAR-T細胞療法はすべて最適使用推進ガイドラインが設定されている。CAR-T細胞療法への最適使用推進ガイドラインには以下の共通項目を特徴として認める。

- 製造には白血球のアフェレーシスが必要であり、該当製品投与前にはリンパ球除去化学療法を行う（患者状態によっては省略できる）ため、アフェレーシスに熟知した医療スタッフの配置等、不具合・副作用への対応が確保されていること。
- 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。
- infusion reaction、サイトカイン放出症候群、神経系事象に備えておくこと。

6 まとめ

本資料は、製薬企業の臨床開発担当者が再生医療等製品の開発するにあたり留意すべき点を試験開始時から申請後を対象に集約した。再生医療等製品の開発は、通常の医薬品開発と共通する部分も多いが、再生医療等製品特有の部分も多い。国内規制は、カルタヘナ法や生物由来原料基準を治験開始前に確認が必要である。PMDA相談は、カルタヘナ法関連相談、RS戦略相談（非臨床安全性に係る相談及び品質に係る相談）等、医薬品開発と必要な相談が異なっている。また、試験デザインは、製品品質に不均質性があるという点や未知のリスクがあるという点で、医薬品・医療機器と異なる留意点等が存在することを踏まえた検討が必要である。治験実施中は、医薬品と同様な部分も多いが、治験計画届のフォーマットが異なることや、感染対策や治験製品の輸送など再生医療等製品特有の留意すべき点も存在する。再生医療等製品に特有の制度として条件及び期限付承認など医薬品と異なる制度もある。本資料を活用することで、これらの再生医療等製品特有の部分の把握に役立つことを期待する。

本資料は本TF参加企業へのアンケートやSMO協会を通じたCRCのインタビューなど多くの方の協力を通じて作成された。協力いただいた方々に感謝するとともに、本資料が国内における再生医療等製品の開発の一助となり、再生医療等製品の開発が促進されることを期待する。

Appendix 既承認製品一覧（及び承認取り消し事例）

2025年3月時点で本邦において承認されている再生医療等製品の情報を表6及び表7に整理した。国内で承認された再生医療等製品は計21品目（ヒト細胞加工製品が17品目、遺伝子治療用製品：4品目）ある。各品目に関して、優先審査等の指定状況、臨床データパッケージ、主要な臨床試験のデザインの観点から情報を整理した。なお、本情報については、PMDA HPに掲載されている審査報告書・申請資料概要（引用）より引用した⁵⁹。

表 6 ヒト細胞加工製品の承認品目

販売名	一般的名称	効能、効果又は性能	国内承認年	制度に基づく整理		
				承認区分	優先審査	備考
ジェイス	ヒト（自己）表皮由来細胞シート	重症熱傷	2007年10月	承認	-	-
		先天性巨大色素性母斑	2016年9月	適応追加	-	-
		栄養障害型表皮水疱症及び接合部表皮水疱症	2018年12月	適応追加	-	-
ジャック	ヒト（自己）軟骨皮由来組織	膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）の臨床症状の緩和	2012年7月	承認	-	-
テムセル HS	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	2015年9月	承認	希少疾病	-
ハートシート	ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート	重症心不全	2015年9月	条件及び期限付承認	-	期限：2023年9月17日 申請：2023年9月7日 2024年7月24日に開催された薬事審議会において、本品を承認することは適切ではないとされた
ステミラック注	ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善	2018年12月	条件及び期限付承認	先駆け審査指定品目	期限：2025年12月
キムリア点滴静注	チサゲンレクルユーセル	再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	2019年3月	承認	希少疾病	-
		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	2022年8月	適応追加		
ネピック	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症	2020年3月	承認	希少疾病	-
イエスカルタ点滴静注	アキシカプタゲン シロルユーセル	自家造血幹細胞移植に適応のある場合は2レジメン以上の治療歴、適応のない場合には1レジメン以上の治療歴のある、再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫	2021年1月	承認	希少疾病	-
		自家造血幹細胞移植に適応のある1レジメンの治療歴のある再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫	2022年12月	適応追加		
ブレヤンジ静注	リソカプタゲン マラルユーセル	再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）に対する三次治療以降	2021年3月	承認	希少疾病	-
		再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫（Grade 3B）に対する二次治療	2022年12月	適応追加		
		再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）に対する三次治療以降、及び再発又は難治性の高リスク濾胞性リンパ腫（Grade 1、2、3A）に対する二次治療	2024年8月	適応追加		
オキュラル	ヒト（自己）口腔粘膜	角膜上皮幹細胞疲弊症	2021年6月	承認	希少疾病	-

販売名	一般的名称	効能、効果又は性能	国内承認年	制度に基づく整理		
				承認区分	優先審査	備考
	由来上皮細胞シート					
アロフィセル注	ダルバドストロセル	非活動期又は軽症の活動期クローン病患者における複雑痔瘻の治療	2021年9月	承認	希少疾病	-
アベクマ点滴静注	イデカブタゲン ビクルユーセル	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発 性骨髄腫	2022年1月	承認	希少疾病	-
		免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発 性骨髄腫	2023年12月	適応追加		
サクラシー	ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症における眼表面の癒着軽減	2022年1月	承認	希少疾病	-
カービクティ点滴静注	シルタカブタゲンオートルユーセル	再発又は難治性の多発性骨髄腫	2022年9月	承認	希少疾病	-
ジャスミン	メラノサイト含有ヒト(自己)表皮由来細胞シート	非外科的治療が無効又は適応とならない白斑	2023年3月	承認	-	-
ビズノバ	ネルテバンドセル	水疱性角膜炎	2023年3月	承認	希少疾病	
アクーゴ脳内移植用注	バンデフィテムセル	外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善	2024年7月	条件及び期限付承認	希少疾病 先駆け審査 指定品目	

表 7 遺伝子治療製品の承認品目

販売名	一般的名称	効能、効果又は性能	国内承認年	制度に基づく整理		
				承認区分	優先審査	備考
コラテジェン筋注 4mg	ベベルミノゲン ペルプラスミド	慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善	2019年3月	条件及び期限付承認	-	期限：2024年3月 申請：2023年5月 2024年6月に製造承認申請の取り下げを行った。
ゾルゲンスマ点滴静注	オナセムノゲン アベパルボベク	脊髄性筋萎縮症	2020年3月	承認	希少疾病 先駆け審査 指定品目	-
デリタクト注	テセルパツレブ	悪性神経膠腫	2021年6月	条件及び期限付承認	先駆け審査 指定品目	期限：2028年6月
ルクスターナ注	ボレチゲン ネバルボベク	両アレル性 RPE65 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー	2023年6月	承認	希少疾病	-

参考文献

1. 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 平成 28 年 12 月 16 日（最終改正 令和 6 年 12 月 12 日） [<https://laws.e-gov.go.jp/law/335AC0000000145>] (Accessed Apr 2025)
2. 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）最終改正：平成 29 年法律第 18 号（平成 30 年 3 月 5 日施行） [<https://www.pmda.go.jp/files/000234622.pdf>] (Accessed Apr 2025)
3. 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律施行規則（平成 15 年財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省令第 1 号）最終改正：令和 4 年財務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、環境省令第 1 号（令和 4 年 6 月 24 日施行） [<https://www.pmda.go.jp/files/000247337.pdf>] (Accessed Apr 2025)
4. 経済産業省「GILSP リスト」 [https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/detailed_info/gilsp-list.html](Accessed Apr 2025)
5. PMDA 「カルタヘナ法に係る申請」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cartagena-act/0003.html>] (Accessed Apr 2025)
6. 厚生労働省「遺伝子導入細胞の製造に用いられた非増殖性遺伝子組換えウイルスの残存に関する考え方について」の改訂について 令和 2 年 12 月 10 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000238072.pdf>] (Accessed Apr 2025)
7. 厚生労働省 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく承認の申請等の事務手続等に関する質疑応答集（Q&A）について 令和 5 年 6 月 30 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000263244.pdf>] (Accessed Apr 2025)
8. 生物由来原料基準 平成 30 年 2 月 28 日制定 [<https://www.pmda.go.jp/files/000223393.pdf>] (Accessed Apr 2025)
9. 厚生労働省 生物由来原料基準の運用について 平成 26 年 10 月 2 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000205393.pdf>] (Accessed Apr 2025)
10. 厚生労働省 「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」の一部改正について 平成 17 年 12 月 13 日 [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb2980&dataType=1&pageNo=1] (Accessed Apr 2025)
11. 厚生労働省 ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて 平成 15 年 8 月 1 日 [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta8049&dataType=1&pageNo=1] (Accessed Apr 2025)
12. 厚生労働省 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づく手続きの見直しについて」の一部改正について 令和 3 年 11 月 25 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000243785.pdf>] (Accessed Apr 2025)
13. バイオセーフティクリアリングハウス（J-BCH）「承認済み遺伝子組換え生物に関する情報」 [<https://www.biodic.go.jp/bch/lmo.html>] (Accessed Apr 2025)
14. PMDA 「RS 総合相談・RS 戦略相談」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>] (Accessed Apr 2025)
15. PMDA レギュラトリーサイエンス戦略相談に関する実施要綱 令和 5 年 6 月 5 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000239795.pdf>] (Accessed Apr 2025)
16. PMDA 再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンスについて 平成 28 年 6 月 14 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000212850.pdf>] (Accessed Apr 2025)
17. 厚生労働省 ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドラインについて 令和元年 6 月 27 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000230351.pdf>] (Accessed Apr 2025)
18. 厚生労働省 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について 令和元年 7 月 9 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000230508.pdf>] (Accessed Apr 2025)
19. 細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【非臨床安全性】 令和 2 年 12 月 25 日版 [<https://www.pmda.go.jp/files/000238169.pdf>] (Accessed Apr 2025)

20. 遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【非臨床安全性】令和2年12月25日版
[<https://www.pmda.go.jp/files/000238171.pdf>] (Accessed Apr 2025)
21. PMDA 「再生医療等製品」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0007.html>] (Accessed Apr 2025)
22. 細胞・組織加工製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る薬事戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】平成25年3月8日版
[<https://www.pmda.go.jp/files/000238176.pdf>] (Accessed Apr 2025)
23. 遺伝子治療用製品の開発初期段階からの品質及び安全性に係る RS 戦略相談を効率的に行うため留意すべき事項（チェックポイント）について【品質】令和3年10月1日版
[<https://www.pmda.go.jp/files/000243091.pdf>] (Accessed Apr 2025)
24. PMDA 「再生医療等製品の治験相談等」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0035.html>] (Accessed Apr 2025)
25. PMDA 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について平成24年3月2日 最終改正 令和6年12月23日
[<https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf>] (Accessed Apr 2025)
26. ICH-E8 臨床試験の一般指針 平成10年4月21日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>] (Accessed Apr 2025)
27. ICH-E9 臨床試験のための統計的原則 平成10年11月30日
[<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>] (Accessed Apr 2025)
28. ICH-E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 平成13年2月27日
[<https://www.pmda.go.jp/files/000156634.pdf>] (Accessed Apr 2025)
29. 厚生労働省 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について 令和元年12月25日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000243439.pdf>] (Accessed Apr 2025)
30. ICH-E5 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 平成10年8月11日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>] (Accessed Apr 2025)
31. 厚生労働省 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について 令和6年3月29日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000267914.pdf>] (Accessed Apr 2025)
32. 科学委員会 標的特異性を有する *in vivo* 遺伝子治療用製品の開発における留意事項 -- *in vivo* CAR-T の開発など 令和6年7月4日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000269351.pdf>] (Accessed Apr 2025)
33. 厚生労働省 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について 令和3年3月23日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000266770.pdf>] (Accessed Apr 2025)
34. 厚生労働省 次世代再生医療等製品評価指標の公表について 令和6年3月29日
[<https://www.pmda.go.jp/files/000267915.pdf>] (Accessed Apr 2025)
35. FDA. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry. January 2020 [<https://www.fda.gov/media/113768/download>] (Accessed Apr 2025)
36. 一般社団法人 日本小児神経学会 アデノ随伴ウイルスベクターを用いた *in vivo* 遺伝子治療のカルタヘナ法第一種使用規程対応マニュアル 第2版 2024年3月1日
[<https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AAVCartagena20240301/AAVCartagena20240301.pdf>] (Accessed Apr 2025)
37. PMDA 加工細胞等治験届入力マニュアル Ver 3.2 (2024年6月13日更新)
[<https://www.pmda.go.jp/files/000268799.pdf>] (Accessed Apr 2025)
38. PMDA 「再生医療等製品（加工細胞等）の治験計画届出制度」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0006.html>] (Accessed Apr 2025)
39. PMDA 「細胞・組織製品の初回治験計画届書の調査（30日調査）重要ポイント例」
[<https://www.pmda.go.jp/files/000161695.pdf>] (Accessed Apr 2025)
40. World Health Organization Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2021-2022 [<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339825/9789240019720-eng.pdf?sequence=1>] (Accessed Apr 2025)

- 41.厚生労働省 再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令 平成 28 年 7 月 21 日（最終改正 令和 5 年 12 月 26 日） [<https://laws.e-gov.go.jp/law/426M60000100089>] (Accessed Apr 2025)
- 42.厚生労働省 「「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」及び「保険外併用療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項について」の一部改正について 令和 6 年 3 月 27 日
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001252050.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 43.厚生労働省 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
[<https://www.pmda.go.jp/files/000242769.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 44.厚生労働省 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 平成 26 年 8 月 12 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000242770.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 45.厚生労働省 「先駆的医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品指定制度について」
[<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/000013196.html>] (Accessed Apr 2025)
- 46.PMDA 「再生医療等製品の審査予定について」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/ctp/0008.html>] (Accessed Apr 2025)
- 47.PMDA 「GCTP 適合性調査」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gctp/0002.html>] (Accessed Apr 2025)
- 48.厚生労働省 再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 平成 26 年 11 月 25 日（最終改正 令和 5 年 12 月 26 日） [<https://laws.e-gov.go.jp/law/426M60000100090>] (Accessed Apr 2025)
- 49.厚生労働省 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について 令和 3 年 3 月 23 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000239820.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 50.厚生労働省 再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について 令和 2 年 3 月 23 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000236365.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 51.厚生労働省 レジストリ又は医療情報データベースのデータを再生医療等製品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q&A）について 令和 5 年 3 月 31 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000251969.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 52.厚生労働省 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 [<https://www.pmda.go.jp/files/000242773.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 53.厚生労働省 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 [<https://www.pmda.go.jp/files/000245753.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 54.厚生労働省 再生医療等製品患者登録システムへの参加等について（依頼） 平成 29 年 9 月 28 日 [<https://www.pmda.go.jp/files/000220154.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 55.NRMD HP [<https://www.nrmd.jp>] (Accessed Apr 2025)
- 56.製薬協 バイオ医薬品委員会 再生医療等製品 承認品目申請資料分析（Life Cycle Management 情報） [https://www.jpma.or.jp/information/bio/deliverables/life_cycle_management.html] (Accessed Apr 2025)
- 57.PMDA 「最適使用推進ガイドライン（再生医療等製品）」 [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0011.html>] (Accessed Apr 2025)
- 58.厚生労働省 最適使用推進ガイドラインの取扱いについて 令和 4 年 9 月 30 日
[<https://www.pmda.go.jp/files/000248453.pdf>] (Accessed Apr 2025)
- 59.PMDA 「再生医療等製品 情報検索」
[<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/saiseiSearch/>](Accessed Apr 2025)

臨床評価部会 2024 年度 タスクフォース 3

〔再生医療等製品の臨床開発における課題の検討〕

資料作成者

キッセイ薬品工業株式会社	廣川 雅人	(リーダー)
MSD 株式会社	松本 隼	(サブリーダー)
アステラス製薬株式会社	末國 篤人	
アストラゼネカ株式会社	谷 紘輔	
アッヴィ合同会社	赤塚 宣史	
医薬産業政策研究所	岡田 法大	～2025 年 3 月
エーザイ株式会社	小高 謙	
住友ファーマ株式会社	海老原 秀治	～2024 年 11 月
住友ファーマ株式会社	近藤 朋恵	2024 年 12 月～
武田薬品工業株式会社	渡辺 葉子	
中外製薬株式会社	岡田 牧子	
ノボノルディスクファーマ株式会社	山岸 有哉	
バイエル薬品株式会社	増田 茂夫	
富士フイルム富山化学株式会社	谷口 愛美	
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	代永 秀幸	～2024 年 7 月
持田製薬株式会社	山口 悠太	
ヤンセンファーマ株式会社	金井 慧	

監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
副部会長	松島 信子	ヤンセンファーマ株式会社
推進委員	田島 雅也	日本新薬株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 藤森副委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた諸氏に感謝いたします。