

厚生労働省 再生医療に関する制度的枠組み検討会

再生医療・細胞治療製品の規制等に関する海外調査報告

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬品部 第2室 室長

佐藤 陽治

平成 22 年 3 月

| 目次                                | 頁  |
|-----------------------------------|----|
| 1. 調査結果の概要                        | 4  |
| (1) 全体概要                          | 4  |
| (2) 各国の概要                         | 5  |
| 1) 米国 FDA                         | 5  |
| 2) 欧州 EMA (EMEA)                  | 6  |
| 3) 英国 MHRA                        | 7  |
| 4) 独国 PEI                         | 8  |
| 5) 仏国 AFSSAPS                     | 9  |
| 2. 調査結果                           | 11 |
| 2.1 章 米国 FDA                      | 11 |
| (1) 規制等                           | 11 |
| 1) 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義 | 11 |
| 2) HCT/P の規制における基本原則：リスクベースアプローチ  | 12 |
| 3) 361HCT/P と 351HCT/P            | 13 |
| 4) cGTP の適応除外                     | 17 |
| 5) HCT/P を担当する組織                  | 17 |
| 6) HCT/P の品目分類                    | 19 |
| 7) FDA の各センターでの規制品目リスト            | 20 |
| (2) 臨床試験制度                        | 22 |
| 1) 生物製剤, IND 審査制度                 | 22 |
| 2) 医療機器, IDE 承認制度                 | 24 |
| (3) 事前相談・販売承認審査の実際                | 26 |
| 1) 相談制度                           | 26 |
| 2) 販売承認審査                         | 30 |
| 3) 開発期間短縮・承認促進のための制度              | 33 |
| (4) 研究開発支援                        | 36 |
| 1) FDA 外部の連邦・州政府機関による促進策          | 36 |
| (5) その他                           | 38 |
| 1) 市販後の対策                         | 38 |
| 2) トレーニング                         | 38 |

|                                     |    |                            |    |
|-------------------------------------|----|----------------------------|----|
| 2. 2章 欧州 EMA                        | 40 | 2. 4章 独国 PEI               | 60 |
| (1) 規制等                             | 40 | (1) 規制等                    | 60 |
| 1) 先端医療医薬品の規制の枠組み                   | 40 | 1) 担当組織と規制概要               | 60 |
| 2) Regulation (EC) No 1394/2007 の概要 | 40 | (2) 臨床試験制度                 | 61 |
| (2) 臨床試験制度                          | 43 | 1) ドイツにおける臨床試験制度           | 61 |
| 1) ATMP の臨床試験                       | 43 | 2) 臨床試験のフォローアップ            | 62 |
| (3) 事前相談・販売承認審査の実際                  | 44 | (3) 事前相談・PEIによる審査          | 62 |
| 1) 事前相談制度                           | 44 | 1) ATMP の臨床試験申請の審査         | 62 |
| 2) ATMP の中央審査                       | 44 | 2) 細胞・組織加工医療製品の臨床試験申請審査の実際 | 63 |
| 3) 経過措置                             | 44 | 3) イノベーション・オフィスによる開発支援     | 64 |
| 4) 先端医療委員会 (CAT) の構成と任務             | 45 | (4) 研究開発支援                 | 65 |
| 5) ATMP 承認審査における EMA 各組織の役割         | 47 | 1) ドイツにおける再生医療・臨床試験の支援体制   | 65 |
| (4) 研究開発支援                          | 48 | 2. 5章 仏国 AFSSAPS           | 67 |
| (5) その他                             | 48 | (1) 規制等                    | 67 |
| 1) 市販後安全対策                          | 48 | 1) 担当組織と規制概要               | 67 |
| 2) 中央審査の例外規定                        | 49 | (2) 臨床試験制度                 | 71 |
| 2. 3章 英国 MHRA                       | 50 | 1) IMPD (医療製品試験申請書) 審査     | 71 |
| (1) 規制等                             | 50 | (3) 事前相談・AFSSAPS によるその他の審査 | 72 |
| 1) 担当組織と規制概要                        | 50 | 1) AFSSAPS の相談制度           | 72 |
| 2) ヒト組織の取り扱い                        | 52 | 2) 組織利用製品の審査               | 73 |
| (2) 臨床試験制度                          | 53 | (4) 研究開発支援                 | 75 |
| 1) イギリスにおける ATMP の臨床試験              | 53 | (5) その他                    | 76 |
| (3) 事前相談・MHRA による審査                 | 54 | 1) バイオ医薬品安全性監視             | 76 |
| 1) MHRA の相談制度                       | 54 | 参考文献                       | 78 |
| 2) 臨床試験承認審査                         | 55 | 謝辞                         | 80 |
| 3) 製造者免許・卸売業者免許                     | 56 | 図                          | 81 |
| (4) 研究開発支援                          | 56 |                            |    |
| 1) イギリスにおける臨床試験                     | 56 |                            |    |
| (5) その他                             | 58 |                            |    |
| 1) ATMP 規制の例外規定の扱い                  | 58 |                            |    |

平成 21 年 4 月、「再生医療に関する制度的枠組み検討会」での検討のため、厚生労働省医薬食品局審査管理課より依頼された、再生医療製品に関する各国の規制動向を調査したので以下の通り報告する。

調査対象は米国食品薬品庁 FDA（及び国立健康研究所(NIH)）、欧州医薬品庁 EMA(2010 年 1 月、EMA から略称変更)、英国医薬品庁 MHRA、独国ポールエールリッヒ研究所(PEI)、仏国保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)であり、主な調査内容は、再生医療製品に関する各国の(1)担当組織と規制、(2)臨床試験制度（規制当局での審査状況を含む）、(3)事前相談・承認審査の実際、(4)研究開発支援である。

なお、本報告中、臨床試験という用語はヒトを対象とした未承認医薬品・医療機器を用いた試験（新規適応も含む）とし、日本における治験および治験以外の未承認医薬品・医療機器を用いた臨床研究に相当するものとする。また、GCP とされるのは、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)で合意された ICH-GCP を指す。

## 1. 調査結果の概要

### (1) 全体概要

- ・我が国で細胞・組織加工医薬品・医療機器の範疇に入る再生医療・細胞治療製品は、今回調査した国・地域では、原則的に薬事関係法に基づき、自己細胞由来、同種細胞（他家細胞）由来にかかわらず品目毎に承認の対象とされていた。
- ・各国とも再生医療製品の臨床試験を行うためには申請が必要であり、規制当局による審査が行われていた。また、これらの臨床試験は原則 GCP が適用されていた。
- ・各国とも開発初期の段階から再生医療製品の開発等に関する規制当局による相談制度、医療機関内・機関間での臨床試験支援体制が充実していた。また、規制当局が行う相談は無料で実施されるか、中小企業に対する相談料減免措置が取られていた。

注) ICH-GCP：日米欧医薬品規制調和会議（ICH）で合意された臨床試験実施に関するガイドライン（GCP）。

## (2) 各国の概要

### 1) 米国 FDA

#### ① 規制等

- ・我が国で細胞・組織加工医薬品・医療機器とされる再生医療製品は、自己細胞由来、同種細胞由来に拘わらず、薬事関係法規に基づき品目毎に承認が必要。
- ・再生医療製品というカテゴリーはなく、生物製剤又は医療機器に分類し規制。製品の分類は、第一次作用が医薬品的（生物製剤<sup>注</sup>的）か、医療機器的かに基づき判断される。  
注) 生物製剤には血液製剤、ワクチン等が含まれる。

#### ② 臨床試験制度

- ・開発段階で臨床試験（治験に限らない。）を行う場合には、FDA に生物製剤の場合は日本の治験届けに相当する IND（Investigational Drug Exemption:生物製剤）、医療機器の場合には IDE（Investigational Device Exemption）の申請を行わなければならない。初回審査期間は 30 日である。
- ・臨床試験では、GCP を遵守する必要がある。

#### ③ 事前相談・承認審査の実際

- ・生物製剤に関しては、開発者が治験前や治験終了後に FDA と相談する制度（Pre-IND 相談等）、申請前の相談制度（Pre-BLA/NDA 相談）等、医療機器に関しては、治験前の相談（Pre-IDE 相談）、申請前の相談（Pre-PMA 相談）等がある。相談の中では製品に特化した実用化までの道筋を議論することができる。相談料は無料。
- ・FDA では生物製剤と医療機器の分類に従い、生物製剤に分類されたものは CBER (Center for Biologics Evaluation & Research)が、医療機器に分類されたものは CDRH(Center for Devices and Radiological Health)が相談、承認審査等を担当する。また、生物製剤及び医療機器の分類の判断が困難な場合は OCP (Office of Combination Product, 複合製品室) に相談し、OCP が相談受付後 60 日以内に判断する。
- ・生物製剤の審査は主に CBER の OCTGC (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies) が取り扱っており、医療機器とみなされたものは CDRH の管轄となるが、CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Team を構成し、CBER と連携しながら審査を行う。

#### ④ 開発・承認促進のための制度

- ・生物製剤に関しては、致命的な疾患の治療薬等に対し FDA と優先的な相談、サロゲートエンドポイントでの評価等ができる Fast Track 医薬品開発プログラム、審査期間が通常の約 10 ヶ月から約 6 ヶ月に短縮する優先審査制

度、希少疾病医薬品指定等により承認を促進。

- 医療機器に関しては、米国内で4千人以下の患者を対象とした製品についてHDE (Humanitarian Device Exemption, 人道機器適用免除) 等により承認を促進。HDEは一般の医療機器承認(PMA)と異なり有効性を合理的に立証する臨床試験結果は必要とされないが、想定されるベネフィットがリスクを上回ること等が必要とされる。また、使用される医療施設の倫理委員会の承認が必要など市販後に上乗せの要件が課せられる。

#### ⑤ 研究開発支援

- NHLVI (国立心肺血液研究所) の細胞治療製品生産支援 (PACT) グループによる製品生産支援、IND申請支援、IRB審査支援、トランスレーショナル研究支援がある。
- 州レベルでは、カリフォルニア再生医療研究所 (CIRM) によるヒトES・iPS細胞研究への助成金 (10年間で30億ドル) や、ニュージャージー州 (3年間で2億9千万ドル)、マサチューセッツ州 (10年間で最大10億ドル) の幹細胞研究支援がある。

## 2) 欧州 EMA (EMEA)

### ① 規制等

- EUでは、医薬品 (Medicinal Products) は各国承認を除きEMAが審査を担当し、医療機器は国またはECが審査を行わず第三者認証機関が認証する制度となっている (図5参照)。
- 遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学製品は医薬品の一類型であるATMP (Advanced Therapy Medicinal Product, 先端医療医薬品) としてとして規制。EMAによる承認 (中央審査) が必要。
- ATMPは、自己由来の細胞・組織を加工したものも含む。
- ATMPに特化した市販後安全対策として、トレーサビリティの確保とファーマコビジランスがあげられる。特にATMPでは有効性のフォローアップも求められる。

### ② 臨床試験制度

- ATMPの臨床試験を実施するには、現行GCPに加えてATMP向けの新GCP (目下策定中) を遵守する必要がある。
- 治験に関する権限はEU加盟各国に属するので、治験の申請は実施する国の規制当局に提出することとなる。

### ③ 事前相談・承認審査の実際

- EMAは医薬品の開発に資する科学的助言を有料で行っている (ATMP該当の有無の相談は無料)。但し、対象品目がATMPの場合65%割引。さらに、

中小企業がATMPの科学的助言を必要とする場合90%割引などの優遇措置がある。

- ATMPについては従来の医薬品・医療機器よりも専門的かつ多分野にわたる評価を要することから、EMAのヒト医薬品委員会 (CHMP) の下に先端医薬品委員会 (CAT) を設置し品質・安全性・有効性の評価を実施。特定品目がATMPに該当するか否かの判断もCATが行う。

## 3) 英国 MHRA

### ① 規制等

- ATMPの承認審査はEMAが行う。
- MHRAはATMPについての加工、流通、臨床試験及び市販後調査の規制担当。
- 英国内では治験に限らず製品開発を目的としない臨床試験に対しても規制を行っている。

### ② 臨床試験制度 (規制当局での審査状況を含む)

- 英国内でのATMPの臨床試験は、他のEU諸国と同様、GCPに従って実施されなければならない。
- 臨床試験を開始するには、MHRAからの臨床試験承認と国営医療サービス事業 (NHS) の研究倫理委員会 (REC) からの同意が必要となる。
- 第一次審査は30日以内 (外部専門委員会の意見が必要な場合はさらに90日)、第一次審査で要求の出た追加資料の提出猶予が30日以内、二次審査は30日以内であり、二次審査の終了までは最初にMHRAに申請があった日から90日以内 (外部専門委員会の意見が必要な場合は180日以内) となっている。
- 遺伝子組換え細胞、幹細胞を用いた治療に関しては、遺伝子治療専門委員会 (GTAC) が倫理審査を行う。

### ③ 事前相談・承認審査の実際

- 英国内では、医薬品開発のいずれの段階でもMHRAから書面で科学的助言を得ることができる。
- MHRAの科学的助言制度の利点は対面であるため意思疎通しやすいところと、相談料がEMAの場合よりも安いこと。

### ④ 研究開発支援

- イギリス臨床研究共同体 (UKCRC) の公的資金によるトランスレーショナル研究・早期臨床試験の実施施設の整備、国内4地域の疾患別臨床研究ネットワークの公的資金による臨床研究支援がある。
- UKCRCと上記4地域ネットワークが共同でイギリス臨床研究ネットワー

ク (UKCRN) を組織し、経験の共有・共同研究等を実施する他、規制・ガバナンスに関するアドバイス提供等による支援を実施。商業目的での臨床研究も利用可能 (有料)。中小企業等にとって有用。

#### ⑤ その他

- ①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、というすべての条件を満たした場合、EMA 中央審査の例外 (“Hospital Exemption” という) となるが、この定義のうち「非反復的 (non-routine)」の解釈に関しては、①同一製品であること②製造スケールと頻度が考慮される。自己由来原材料を用いた ATMP は、使用目的、製造工程、最終製品の様態が同じであれば、患者が異なっても別個の製品とはならない。

#### 4) 独国 PEI

##### ① 規制等

- ATMP の承認審査は EMA が行う。
- ATMP の臨床試験を行う場合、開発者は地域の倫理委員会及び独 PEI に臨床試験申請を提出し、両者が承認の判断を下した場合、臨床試験が開始できる。

##### ② 臨床試験制度

- 各地域の規制当局が査察を実施。
- 臨床試験は、非商業向け (大学等)、商業向け (企業等) に分けられ、非商業向けは規制面での要求 (データの例数等) が緩くなる (量的緩和) 場合が多い。
- PEI による審査は、EMA の GTP、GMP、GCP 等に基づき行われ、状況により量的緩和はあり得るが、質的緩和は原則的にはない。
- 審査の大半は PEI のスタッフのみの審査。PEI の審査期間は 90 日以内とされている。

##### ③ 事前相談・承認審査の実際

- 非公式な臨床試験の事前相談あり。費用は面談時間の長さによるが、1回 1~3 千ユーロ程度。年間約 100 件程度
- 常勤職員 2 名のイノベーション・オフィスを新設し、大学、臨床研究グループ、中小の企業等を対象に、初期の研究段階から EMA の販売承認申請までの ATMP 開発を規制面、科学面から包括的に支援。

##### ④ 研究開発支援

- ドイツ教育・研究省 (BMBF) は、再生医療実用化推進のため、ベルリン再生医療センター (BCRT) 及びライプチヒ再生医療トランスレーショナ

ル研究センター (TRM-Leipzig) を開設。研究費 (4 千万ユーロ/4 年間) を研究者に配分している。

- 両センターと企業・研究所・非営利団体等によりドイツ再生医療イニシアチブ (RMIG) を組織。規制面・技術面・倫理面の相談・支援、基礎研究成果の臨床応用・製品化に関する参加企業・団体・施設間の協力体制が取られている。
- また、BMBF は全国の大学に臨床試験連携センター (KKS) を設置し各種臨床試験を支援。このうち 16 の KKS により KKS ネットワークが組織され、全国レベルで幅広い支援を提供。

#### 5) 仏国 AFSSAPS

##### ① 規制等

- ATMP の販売承認は EMA による中央審査による。したがって保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS) は主に製品の安全性監視・製造施設および臨床試験に関する審査・監視を行う。

##### ② 臨床試験制度

- フランスで臨床試験を実施する場合、ATMP の反復製造を意図する場合には、IMPD (医療製品試験申請書) を提出し、地域の倫理委員会 (CPP) と AFSSAPS の双方から承認を受ける必要がある。
- 承認審査の基準では、GMP、GLP、GCP 適合が求められる。

##### ③ 事前相談・承認審査の実際

- 細胞・組織を利用した製品の開発を支援する目的で、AFSSAPS は開発者との相談制度を設け、科学的見地からのアドバイスを提供している。相談は、製品開発のどの段階でも構わず、開発者の要請に基づいてセッティングされる。なお、相談は無料で行われている。
- ATMP の販売承認は、EMA による中央審査を通じて行われるが、これらの品目についても AFSSAPS は品質に関するチェックを行い、申請者の求めに応じて助言している。

##### ④ 研究開発支援

- フランス国内の臨床試験全般の主要な役割を担うのは、全国の 29 の大病院 (CHU、公的研究施設) および 20 のがん研究所 (CLCC、私立非営利研究施設) である。
- フランスにおける臨床試験支援体制の 2 つの大きな柱としては CIC (臨床試験センター) ネットワークと UEC (臨床試験ユニット) ネットワークがある。CIC は、大病院内に設置され、開発初期のトランスレーショナル研究を GCP に従って実施する組織であり、UEC は、無作為化臨床試験を

支援するための組織である。

厚生省 (DGS) が「臨床研究適正化プログラム (PHRC)」を通じ、臨床試験に対する公的資金 (4 千万~4 千 5 百万ユーロ/年) の供給源となっている他、寄付金と製薬企業が大きな資金供給源となっている。

## 2. 調査結果

### 2. 1 章 米国 FDA

#### (1) 規制等

日本におけるヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療機器は、米国では「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」(HCT/P) という製品の範疇に含まれており、治験に限らず製品開発を目的としない臨床研究に対しても FDA が生物製剤または医療機器として規制を行っている。

##### 1) 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義

連邦規則集第 21 編 第 1271.3(d)項, 21CFR1271.3(d)による「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義は以下の通り。

HCT/P とは、ヒト細胞または組織を含む、またはヒト細胞または組織から成る品物であり、ヒト患者に対して埋植、移植、注入または導入することを目的としたものである。HCT/P の例としては、骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血および臍帯血由来造血幹/前駆細胞、自己への使用の目的で加工された軟骨細胞、上皮系細胞を合成マトリクス上に乗せたもの、精液またはその他の生殖組織が含まれるが、これらに限定されるものではない。以下のものは HCT/P とは見なされない：

- (1) 血管を含んでいる 移植用のヒトの器官；
- (2) 本章第 607 項および 207 項にそれぞれリストすべき全血または血液成分または血液製剤；
- (3) ミルク、コラーゲンおよび細胞因子のような、人体より分泌または抽出された製品。ただし、精液は HCT/P とみなされる；
- (4) 自己への使用の目的で最小限の加工が施された骨髄で、他の物と複合体化していないもの (ただし、水、クリスタロイド (結晶性物質)、滅菌剤、保存剤、または保管剤については、添加することによって骨髄に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じないならばこの限りではない)；
- (5) HCT/P の製造に使用される補助的な製品；
- (6) ヒト以外の動物由来の細胞、組織、および器官；
- (7) 本章 809.3(a) 項に規定された体外診断薬；

血管のうち、42 CFR 121.2 に規定される臓器移植用臓器とともに回収され、かつ「臓器移植専用」とのラベルのあるもの；

HCT/P であるヒト細胞・組織利用製品は、公衆衛生サービス法の側面からさらに 2 種類に大別される。すなわち公衆衛生サービス法第 361 条に基づく「ヒト組織」(361HCT/P)と公衆衛生サービス法第 351 条に基づく「ヒト細胞治療薬および遺伝子治療薬」(351HCT/P)がある。HCT/P のうち、21CFR1271.10(a)の要件(IV 項参照)すべてに該当する場合には 361HCT/P に該当し、そうでない場合には 351HCT/P に該当する。前者の 361HCT/P は「ヒト組織」とも呼ばれ、販売承認申請が必要なく、査察によって規制される(具体的品目の例は VIII 項参照)。361HCT/P は 21CFR1271 のサブパート A(HCT/P 関連語句定義等)、B(登録とリスティング)、C(ドナーの適格性)、D(cGTP, current good tissue practice(現段階において良いと考えられる組織の取扱い方の基準))に加え、E(追加要求事項:報告とラベリング)、F(査察と強制執行)に従うことが必要となる。一方で後者は生物製剤または医療機器として品目毎の承認が必要とされる。

## 2) HCT/P の規制における基本原則: リスクベースアプローチ

HCT/P の規制について、FDA は "Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products" (Docket No. 97N-0068 [Federal Register Vol.62(42), Pages 9721-9722, March 4, 1997], 1997 年 2 月)の中に考え方を示している。これはそれまでばらばらであった HCT/P の規制を一つにまとめ、従来の製品の規制と新しい製品の規制とを統合したアプローチを提示することを意図している。97N-0068 の枠組みでは大きく分けて 3 つの課題、すなわち、

- (1) AIDS や肝炎のような感染症の可能性のある汚染された組織を無意識に使用することの防止
- (2) 組織を汚染または損傷するような不適切な取り扱いや加工の防止
- (3) 高度な加工を施した組織、通常の機能とは異なる機能を目的として使用される組織、非組織の構成要素と複合化された組織、ないし代謝機能を目的として使用される組織の臨床上の安全性および有効性の明示

に焦点を当てて規制が実施される。

HCT/P の種類およびその適用は幅広く、一つの規制の枠組みがすべての HCT/P に対して適切とはなり得ない。類似した製品を同様に、かつ製品の差に基づいて適切に区別した規制が行えるような、包括的な枠組みを確立するために、FDA は製品の使用に関する基本的な公衆衛生上の懸念事項およびそれに付随する規制上の考え方をまとめている。公衆衛生上の懸念事項としては以下の 5 つが挙げられている。

- (1) 感染症の伝搬をいかに防ぐことができるか?
- (2) 例えば、安全でないもしくは有効でない製品をもたらす恐れのある汚染

を防ぐため、あるいは、意図したように製品が機能するために製品の質と機能を維持するためには、どのような工程管理が必要か?

- (3) 臨床上の安全性や有効性をどう確認するか?
- (4) 製品の適切な使用のためにはどのような表示が必要か、どのような宣伝が許容されるか?
- (5) 細胞・組織企業のモニタリングや彼らとのコミュニケーションに関して、FDA はどうするのが最善なのか?

FDA はこれらの懸念事項を念頭に、各懸念事項に関する相対的なリスクによって、細胞・組織とその使用を区別しており、それによって FDA は各懸念事項に適切な監視レベルを付与することが可能となっている。したがって、細胞・組織はリスクと FDA 審査における必要性にもとづいて、重層的に規制されることになる(リスクベースアプローチ, Risk-Based Approach)。それを具体的に示したものが以下の取扱いとなる。

## 3) 361HCT/P と 351HCT/P

361HCT/P の判定基準は以下の通り。

HCT/P は、以下の全ての判定基準に適合する場合は、公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 361 条、および 21CFR1271.10 (a)によってのみ規制される:

- (1) HCT/P の加工が 最小限 (minimal manipulation) の場合 (下注);
- (2) HCT/P が、細胞・組織の採取部位と同等な部位への適用 (homologous use) にのみ限定される場合で、そのことが表示、宣伝等に反映されていること;
- (3) 製造工程に他の物質(水、クリスタロイド、滅菌剤、保存剤、または保管剤を除く)と細胞または組織との複合体化が含まれず、かつ水、クリスタロイド、滅菌剤、保存剤、または保管剤の添加によって当該 HCT/P に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じない場合で; なおかつ
- (4) 以下の何れかに該当する場合:
  - 1) HCT/P に全身的な作用がなく、その主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがない場合; または
  - 2) HCT/P に全身的な影響がある、またはその主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがある場合で: なおかつ
    - i) 自己への使用を目的とする場合;
    - ii) 一親等または二親等の血縁関係の同種のための使用である場合; または
    - iii) 生殖目的の使用である場合。

注：最低限の処理 (Minimal Manipulation) の要件 (21CFR1271.3(f))

(1) 構造のある組織については、再建、修復または置換における当該組織の有用性に関して組織本来の特性に変化を与えるものではないこと；また、

(2) 細胞ないし構造のない組織については、細胞または組織の本来の生物学的特性に変化を与えるものではないこと

(Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update, 2006年9月)

361HCT/P と 351HCT/P との区分はあまり明確ではなく、同じ細胞製品であっても用途・適用によって 361HCT/P にも 351HCT/P にもなることがある。例えば、自己由来の最低限の処理のみ施された骨髄幹細胞は、造血系再構築に用いられる (相同使用, homologous use) のならば 361HCT/P となり、心臓の修復に適用される (非相同使用, non-homologous use) のならば 351HCT/P となる。

351HCT/P は、安全性と有効性を臨床試験によって示さなければならない製品であり、販売前審査によって規制される。我が国の定義 (薬食発第 0208003 号 (平成 20 年 2 月 8 日)、薬食発第 0912006 号 (平成 20 年 9 月 12 日)) による細胞・組織加工医薬品ならびに細胞・組織加工医療機器は、米国の解釈では "more than minimal manipulation" を施されていることになり、351HCT/P の範疇に属する。351HCT/P はその主作用の様式によって生物製剤 (または医薬品) または医療機器として規制される (21CFR1271.20)。351HCT/P の中でも医薬品、医療機器に分類されるものはそれぞれ drug HCT/P、device HCT/P と呼ばれている。なお、drug HCT/P というカテゴリーは医薬品に分類されるものが出現する可能性を否定しないという意味で存在しており、実際に drug HCT/P に分類されている販売承認済み 351HCT/P は今のところ存在しない。

351HCT/P に対しては公衆衛生サービス法 (PHS Act) および食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) に基づき、以下のような事項が要求される：

(1) 市販前に承認取得

(2) 承認前の査察および承認後の定期査察 (GMP 査察、GCP 査察等)

(3) 21 CFR 中の適用すべき項目、例えば：

- 1) 第 25 項 (環境影響評価)；
- 2) 第 50 項 (インフォームドコンセント→GCP)；
- 3) 第 54 項 (費用の開示→GCP)；
- 4) 第 56 項 (施設内倫理委員会による審査→GCP)；

- 5) 第 201/202 項 (ラベリングと宣伝)
- 6) 第 207 項 (医薬品製造者の登録および 市場流通医薬品のリスティング)
- 7) 第 210/211 項 (cGMP) (FD&C Act)
- 8) 第 312 項 (IND)、第 314 項 (NDA)、
- 9) 第 600~680 項 (生物製剤関連、生物製剤 GMP) (PHS Act)
- 10) 第 807 項 (医療機器製造者・輸入者の登録および医療機器のリスティング)
- 11) 第 812 項 (IDE)
- 12) 第 814 項 サブパート A-E (PMA)、H (HDE)
- 13) 第 820 項 (QSR=医療機器用 GMP)
- 14) 第 1271 項 (HCT/P 関連)：サブパート A (HCT/P 関連語句定義等)、B (登録とリスティング)、C (ドナーの適格性)、D (cGMP) (ただし臨床試験中は B を除外)

(4) FDA ガイダンス

- 1) Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) (1991 年)
- 2) FDA Notification: Proposed Regulatory Approach Regarding Cellular and Tissue-Based Products (1997 年 3 月, 62 FR 9721) ("risk-based approach")
- 3) Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998 年 2 月)
- 4) Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998 年 3 月)
- 5) Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff (2001 年 2 月)
- 6) Guidance for Industry: Special Protocol Assessment (2002 年 5 月)
- 7) Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans (2003 年 4 月)
- 8) Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols (2004 年 8 月)
- 9) Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps)-Small Entity



Compliance Guide (2007年8月)

- 10) Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (2007年8月)
- 11) Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests (2008年4月)
- 12) Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008年4月) ・ 再生医療、癌ワクチン等に用いられる細胞製剤に関して、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方
- 13) Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (2008年7月)

ただしこれらの例に限定されているわけではない。

当該 351HCT/P が生物製剤、医療機器 (医薬品に該当するものはこれまでのところなし) のいずれに分類されるかにより適切な項目を取捨選択する。21CFR1271 の要求事項が 21CFR210/211 またが 21CFR820 の規制と矛盾するような場合、すなわち HCT/P の規制が cGMP や QSR と矛盾するような場合には、一般的な要求事項よりも、その製品により具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。通常は、生物製剤としての 351HCT/P は cGMP、cGTP に従って製造し、IND 申請 (研究用新規医薬品申請: Investigational New Drug Application) の後に臨床試験を行い、BLA (生物製剤承認申請: Biologics License Application) を通じて販売承認を得ることになり、医療機器としての HCT/P の場合には QSR と cGTP に従い製造した製品について、IDE 申請の後に臨床試験を行い、PMA を通じて販売承認を得る。また医薬品としての HCT/P の場合、cGMP と cGTP に従い製造した製品について、IND 申請の後に臨床試験を行い、NDA を通じて販売承認を得ることになる。なお、cGMP と cGTP とが矛盾するような場合においては、より一般的な要求事項よりも、その製品に具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。

#### 4) cGTP の適応除外

21 CFR 1271.155 には cGTP の適応除外・内容変更について述べられている。除外・内容変更の請求は当該製品を管轄する FDA センター (CBER (生物製剤評価研究センター) ないし CDRH (医療機器放射線保健センター)) の長に対して行う。請求は通常は書面で行う。請求には、科学的データを含む妥当性を証明する書類を添付しなければならず、また、

- ① cGTP の要件を免除することの妥当性を示す情報、または
- ② 請求する変更内容が、cGTP の要件に見合うものであることの説明が必要となる。緊急事態等の場合はまずは口頭で請求し、直後に書面を提出することも構わない。請求された事項が公衆衛生上問題なく、感染症の発生・伝播・拡大を防ぐうえで問題がなく、かつ
- ① 提出された情報により免除することの妥当性が示されるか、または
- ② 請求する変更内容が、cGTP の要件に見合うものであることが示されていると管轄 FDA センターの長が判断すれば、適応除外・内容変更が認められる。認められるまでは cGTP 適応除外・内容変更をした上での作業は禁止されている。公衆衛生上の緊急事態にあつては、FDA センターの長は 21 CFR 1271 (HCT/P の項) の適用免除・内容変更を行うことができる。ある HCT/P が特定の地域で使用可能で、ある予期せぬ緊急に生じた必要性にその HCT/P が対応できるならば FDA センターの長は 21 CFR 1271 (HCT/P の項) の適用免除・内容変更を行うことができる。

#### 5) HCT/P を担当する組織

FDA (Food and Drug Administration of the United States, 米国食品医薬品局) は、日本の厚生労働省にあたる米国厚生省 (Department of Health and Human Services) に属し、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) の施行に携わる政府機関である。法律の施行にあたり、FDA は食品、医薬品、医療機器および化粧品の品質、衛生管理、宣伝広告などについての規制を行い、消費者保護の権限を与えられている。FDA の 2008 年の実数として公表されているデータによると、職員数は正規職員(FTE)換算で、CBER が 858 人、CDRH が 1130 人となっている (地方職員を除く)。なお、市販前の業務に従事する職員としては、それぞれ、751 人、737 人 (同) となっている。( <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM153809.pdf> ) また、FDA の 2008 年の実予算は CBER が \$202,278,000、CDRH が \$204,791,000 (地方分を除く) となっている。(参考: 若干古いデータとなるが、参考までに人員の国際比較を図 1 に示す)

FDA では施設登録等、本格的申請前の手続きについては 361HCT/P も 351HCT/P も CBER が各申請の窓口 になっている (21CFR1271)。審査対象の

HCT/P を「生物製剤」、「医療機器」、「医薬品」のうちどの範疇として扱うか、どの FDA センターが審査を担当するかは後述の Office of Combination Products (OCP)が窓口となり、CBER と CDRH の関係者が参加する Tissue Reference Group (TRG)の勧告に従って判断される。なお、販売承認を得た HCT/P のうち、FDA の規定する医薬品の範疇に入るもの (drug HCT/P) は今のところ存在しない。

生物製剤の審査を担当する CBER 内では HCT/P は主に Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC) が取り扱っている。OCTGC は下記の三部署より構成される。

- Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC)
  - Division of Cellular & Gene Therapies  
細胞製剤の審査と行政指導 (chemistry, manufacturing, and control (CMC) = 規格、試験法、安定性) を担当
  - Division of Clinical Evaluation & Pharmacology/Toxicology  
細胞製剤の審査と行政指導 (Clinical trial のプロトコルや IRB、非臨床データ) を担当
  - Division of Human Tissue Products  
組織医薬品、臍帯血等に関する部署。

(参考)

FDA の組織図 (図 2)

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/Organization/Charts/UCM198460.pdf>

CBER の組織図 (図 3)

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/Organization/Charts/UCM144011.pdf>

CDRH の組織図 (図 4)

[http://www.ahwp.info/ClientFolder/AHWP/Library/Tree/9\\_Presentations/Presentations at 14th AHWP Pre meeting Workshop/USFDA Centre for Devices and Radiological Health.pdf](http://www.ahwp.info/ClientFolder/AHWP/Library/Tree/9_Presentations/Presentations%20at%2014th%20AHWP%20Pre%20meeting%20Workshop/USFDA%20Centre%20for%20Devices%20and%20Radiological%20Health.pdf)

医療機器とみなされた HCT/P (device HCT/P) は CDRH に管轄が移る。CDRH にも Office of Device Evaluation の Division of Surgical, Orthopedic, and Restorative Devices といった部署に細胞・組織の専門家がいるが、HCT/P の場合には CBER と連携しながら審査を行っている。すなわち、再生医療製品などに対しては、CBER と CDRH がセンターを超えた審査チーム (CBER/CDRH

Tissue Engineering Cross-Center Team) を構成し、「FDA」としての立場からの意見を外部に発信できるような体制となっている。同チームは CBER からは Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies および Office of Compliance and Biologics Quality が参加し、CDRH からは Office of Device Evaluation、Office of Science and Engineering Laboratories および Office of Compliance が参加している。

## 6) HCT/P の品目分類

ある HCT/P が、品目の分類として生物製剤、医療機器、医薬品のどの範疇に属するかは主作用様式 (PMOA: Primary Mode of Action) に従って決定される。したがって、物理的・構造的機能が少なく細胞・組織の生化学的機能・免疫学的機能・代謝機能が主作用となるならば生物製剤となり、逆に物理的・構造的機能が主作用となるならば医療機器に分類される。例えばスキャフォールド (足場) 等を利用した組織工学利用製品等については、医療機器の範疇に入る場合もある。上述のように、分類のされ方により規制の受け方が異なるので、製品の分類が不明確な場合には企業は分類依頼書 (RFD: Request for Designation) を Office of Combination Products (OCP, コンビネーションプロダクト課) に提出して判断を仰ぐ。OCP は RFD が受理されてから 60 日以内に、「主作用様式の規定方法」 (PMOA final rule, 2005 年 8 月 25 日付 Federal Register) に従い判断を下す。

OCP は Medical Device User Fee and Modernization Act of 2002 (MDUFMA) の Section 204 に基づき、2002 年 12 月 24 日に設置された部署。職員は 7 名。その業務は以下の通り:

- (1) FDA 審査官および企業向けに複合製品に関する見解の集約
- (2) 複合製品の規制を明確化するためのガイダンス・規制の作成
- (3) 管轄が不明確/係争中の複合製品および非複合製品について、主たる管轄責任を負うべき FDA センターを指定
- (4) 複数のセンターが関わる審査のスケジュール管理とコーディネートにより、複合製品の短期間での効率的な承認審査を確保
- (5) 複合製品の承認後の規制について、継続性と適格性を確保
- (6) 複合製品の承認審査のスケジュールに関する係争の解決
- (7) 複合製品の分類に関する合意・ガイダンス書類・実例の継続的収集
- (8) OCP の活動とその効果に関する定期報告を連邦議会に提出

また、OCP もしくは FDA センターにおける HCT/P の分類・規制に関する問

題を一括処理するために Tissue Reference Group (TRG)が組織されている。特定の HCT/P の分類等の判断が OCP もしくは FDA センターで困難な場合、TRG に照会される。TRG は CBER と CDRH から 3 名ずつの代表から成る。双方とも 3 名のうち 1 名は製品管轄官である。また、OCP と局長室から傍聴者が参加する。必要ならば他の FDA 職員にも出席の要請がある。TRG は、申請のあった HCT/P を生物製剤、医療機器または医薬品のうちの品目として取り扱うべきか、どの FDA センターが審査すべきかについて、FDA センターに勧告する。OCP への勧告も行い、間接的に申請者との意見交換を行う。勧告はその時点における知見に基づいており、見直しの対象になりうる。

#### 7) FDA の各センターでの規制品目リスト

以下に FDA の各センターが管轄する HCT/P の品目を挙げる。なお、我が国の細胞・組織加工医薬品等に該当する品目で、2010 年 1 月現在、FDA から販売承認を受けているのは、表 1 のとおり。

(1) CBER 管轄 (一部はかつて CDRH の管轄にあったが、2005 年 5 月から CBER に移管)

1) 361HCT/P: 21CFR1271.3(d)および公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 361 条に規定されている HCT/P (21CFR1271.10(a)の要件すべてを満たす製品)

- ・ 骨 (および添加物を含まない脱灰骨)
- ・ 靱帯
- ・ 腱
- ・ 筋膜
- ・ 軟骨
- ・ 眼組織 (角膜および強膜)
- ・ 皮膚
- ・ 代用血管 (静脈および動脈) ただし保存臍帯静脈は除く
- ・ 心嚢膜
- ・ 羊膜 (眼科治療の目的で (細胞の添加なしに) 単独で使用される場合)
- ・ 硬膜 (2005 年までは CDRH 管轄のクラス II 医療機器)
- ・ 心臓弁同種移植片 (2005 年に CDRH から移管。ただし脱細胞心臓弁は CDRH の管轄のまま)
- ・ 末梢血または臍帯血由来の造血幹細胞
- ・ 精液
- ・ 卵

・ 胚

2) 351HCT/P: 公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 351 条および/または食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) に規定されている HCT/P (21CFR1271.10(a)の要件のすべてには合致しない製品であり、医薬品または生物製剤として規制)

- ・ 培養軟骨 (平成 22 年 1 月現在で承認を受けている細胞・組織利用製品のうち Carticel (自己培養軟骨細胞)は生物製剤として規制)
- ・ 培養神経細胞
- ・ リンパ球免疫療法
- ・ 遺伝子治療
- ・ ヒトクローニング
- ・ 遺伝物質 (細胞核、卵核、卵質中のミトコンドリア遺伝物質、遺伝子ベクターを含む遺伝物質) の導入の関わる治療に用いられるヒト細胞
- ・ 親族ではないヒト由来の造血幹細胞
- ・ 親族ではないドナー由来の輸注用リンパ球

(2) CDRH 管轄

食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) および機器規制の下にあるヒト組織から成る医療機器

- ・ 角膜レンチキュラー
- ・ 移植用保存臍帯静脈
- ・ ヒトコラーゲン
- ・ 動静脈シャント用大腿静脈
- ・ 脱細胞心臓弁

(3) 複合製品 (生物製剤又は医療機器として規制)

- ・ グリセロール、ヒアルロン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、ゼラチン、コラーゲンといった添加物質を含む脱灰骨  
→クラス II 医療機器として規制
- ・ 縫合糸と複合体化した靱帯再建用同種骨髄移植組織  
→クラス II 医療機器として規制
- ・ 合成膜またはコラーゲンと複合化した培養細胞 (線維芽細胞/角化細胞/神経/靱帯/骨髄)  
→医療機器または生物製剤として規制

平成 22 年 1 月現在で承認を受けている細胞・組織利用製品のうち、Epicel（自己角化細胞+マウス細胞層、異種移植製品、HDE 認定）、Apligraf（同種線維芽細胞+同種角化細胞+コラーゲン、PMA 承認）、TransCyte（同種線維芽細胞+ナイロン基材、PMA 承認）、Dermagraft（同種線維芽細胞+ポリグラクテンメッシュ、PMA 承認）、OrCel（同種線維芽細胞+コラーゲン、PMA 承認）についてはすべてクラス III の医療機器として規制

→Carticel 及び人工血管上に細胞を播いた製品については CBER が審査

カプセル化臍島細胞は生物製剤として規制

表 1 培養細胞を含む 351HCT/P で FDA の販売承認を受けたもの

| 製品                           | 細胞/足場材料                          | 適用           | 分類   | 承認                         |
|------------------------------|----------------------------------|--------------|------|----------------------------|
| Carticel                     | 自己軟骨細胞                           | 軟骨損傷         | 生物製剤 | BLA                        |
| Epicel                       | 自己角化細胞<br>+マウス細胞層                | 熱傷           | 医療機器 | HDE                        |
| Apligraf<br>(Graftskin)      | 同種角化細胞<br>+同種線維芽細胞<br>+ウシ由来コラーゲン | 皮膚潰瘍         | 医療機器 | PMA                        |
| TransCyte<br>(Dermagraft-TC) | 同種線維芽細胞<br>+ナイロン基材               | 熱傷           | 医療機器 | PMA                        |
| Dermagraft                   | 同種線維芽細胞<br>+ポリグラクテンメッシュ          | 皮膚潰瘍         | 医療機器 | PMA                        |
| OrCel                        | 同種角化細胞<br>+同種線維芽細胞<br>+ウシ由来コラーゲン | 熱傷/表皮<br>水疱症 | 医療機器 | PMA(熱傷)<br>/HDE(表皮<br>水疱症) |

## (2) 臨床試験制度

### 1) 生物製剤, IND 審査制度

米国では、販売承認のない生物製剤を、州またぐ商取引に持ち込むことも、持ち込むために輸送することも禁じられている (42 USC 262)。販売未承認の生物製剤の臨床試験を実施したい企業、大学研究者など (申請者) は、例外なく IND 申請パッケージを CBER に提出して 42 USC 262 の規定の一部免除の承認を受けなければならない。

42 USC 262 からすれば、特定の州の中でのみにおいて製造された国内未承

認の医薬品・生物製剤をその州の中で患者に投与する場合にはその州の規制に従うことになる (その場合でも何らかの形でその内容を CBER にも連絡することが推奨されている)。ただし、1997 年に出された FDA 近代化法 (Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA) にもとづいた解釈では、42 USC 262 (および医療機器に関しての 21 USC 360e) にある「州をまたぐ商取引」(interstate commerce) というものの意味は実質的にはすべての医薬品・生物製剤 (および医療機器) をカバーすると考えられている。その理由は、特定の州の中でのみにおいては何も製造することはほぼ不可能であるということにある。つまり、生物製剤 (および医療機器) を製造する上で必要な培地、フラスコ、ピペット、その他の材料は州を越えた市場を介して製造者の手元に届いており、従って、試験用製品は州を越えた商取引の中に存在すると考えられ、臨床試験を実施するには IND 登録によって販売承認が必要とされる規制の一部免除を受けなければならないと考えられている。IND 登録による一部免除 (=IND 申請による承認) を受けていなければ、差押えを受けることもあり、研究者に対して法的な罰が科されることもある。

IND パッケージには、製剤の説明、製剤及び臨床試験の科学的な意義、製造法と品質管理関連 (CMC)、試験のプロトコール、IRB やインフォームドコンセント等の整備・取得、薬物動態・毒性・安全性のデータ、実施医師 (PI: Principal Investigator) の履歴書・業績集等が含まれる。臨床試験を実施するには、被験者保護・試験のデザイン・実施・モニタリング・監査・記録・解析・報告等に関する基準である GCP (Good Clinical Practice) に従うことが原則である。

新薬の臨床試験 (日本で言う治験および治験以外の臨床介入研究に相当) を行う場合には 21 CFR 312.20 に従い、FDA に IND 申請を行わなければならない。

#### 21 CFR 312.20 Requirement for an IND.

(a) A sponsor shall submit an IND to FDA if the sponsor intends to conduct a clinical investigation with an investigational new drug that is subject to 312.2(a).

(b) A sponsor shall not begin a clinical investigation subject to 312.2(a) until the investigation is subject to an IND which is in effect in accordance with 312.40.

(c) A sponsor shall submit a separate IND for any clinical investigation involving an exception from informed consent under 50.24 of this chapter. Such a clinical investigation is not permitted to proceed without the prior written authorization from FDA. FDA shall provide a written determination 30

days after FDA receives the IND or earlier.

FDA (CBER) は申請パッケージを受け取り、IND ナンバーを付した後、当該審査部署の割り振り担当の事務官（或いは審査官）の指定した審査官（pre-IND 相談（後述）と同様に基本は3人の審査官）にパッケージを送付する。当該申請に pre-IND が行われていた場合には、通常同じ審査官が IND 審査を担当する。審査上で外部専門家に意見を求めることは非常に稀であって通常は行わない。

初回申請（original IND）の審査期間は原則30日以内となっている（30-day rule）。もし審査期間内に IND 申請者への質問事項、確認事項などがある場合、電話あるいは fax にて連絡がなされる。申請者である企業或いは研究機関の開発薬事担当者（regulatory affairs）との連絡が審査期間内に取れない場合や、質問事項に対する回答に審査官が納得しなかった場合には、その IND は clinical hold（治験のスタートを認めない）との扱いになる。審査期間後、電話にて事務官或いは必要に応じて審査官が審査結果を申請者に伝え、その後上官の承認（concurrence）、公文書作成がなされる。公文書の作成の際には、担当事務官によって CFR からの規制事項の引用が行われる。

IND 申請が受諾されると、申請者（とその治験医師）は患者の登録（enrollment）を開始することができる。FDA による初回審査（original review）に際して些細な問題（minor comments）の枠（臨床試験停止勧告（clinical hold issue）に至らない範囲）で疑問点・照会事項があった場合には、それに対する回答文、データなどを修正事項（amendment）として IND を担当する審査官に提出することが望まれる。また、治験中に重篤な副作用や安全性情報（SAE: Severe Adverse Events）があった場合、製造方法に変更があった場合、治験医師に変更があった場合、年度末報告なども、FDA に修正事項（amendment）を提出する義務がある。2008年の細胞治療・細胞工学製品の IND/IDE 申請はおよそ100程度。従来は過半数が大学等の研究施設からの研究目的で、残りは企業からの商業化目的だったが、ここ数年後者の比率が増加する傾向にある。

## 2) 医療機器, IDE 承認制度

医療機器は患者や使用者に影響を及ぼす可能性のあるリスクの程度によってクラス I, II, III に分かれており、規制はクラス I から III に従って強化される。すなわち、新医療機器を除き、クラス I の医療機器は市販前届を免除されており、クラス II の機器の場合には市販前届（Premarket Notification, 食品医薬品化粧品法（FD&C Act）の第 510 条第 k 項（510(k), 21 CFR 807）が必要となる。クラス III は重篤な病気や障害のリスクがあるか、または市販届の際

にクラス I ないし II に適合しないとされた機器であり、安全性・有効性を評価する承認審査を受け市販前承認（PMA, Premarket Approval, FD&C Act 第 515 条, 21CFR814）を受けるか、または人道用機器（HUD: humanitarian Use Device）の指定を受けた上で、安全性と有用な可能性を示し、HDE（Humanitarian Device Exemption, 人道的機器除外規定, FD&C Act 第 520 条, 21CFR814.100）をうけることが必要となる。HCT/P の中でも製造工程中に細胞培養を含む細胞・組織加工医療機器については、いままで販売承認を受けた製品（培養皮膚製品）はクラス III に属している。

細胞・組織加工医療機器の多くが属すると考えられるクラス III 医療機器の場合、PMA 承認もしくは HDE 承認を受ける前に、その安全性・有効性の評価しなければならない。そのために実施する臨床試験においては、試験対象となる機器の出荷について、販売承認を受けた医療機器ならば適用を受けるべき規制を一定条件下で免除する「研究機器適用除外」（IDE: Investigational Device Exemption）の承認を受ける必要がある。

未承認の医療機器を用いた臨床試験（日本で言う治験および治験以外の臨床介入研究に相当）を行う場合には 21 CFR 812.1(a) に従い、FDA に IDE 申請を行わなければならない。

### 21 CFR 812.1 Scope.

(a) (前略) An approved investigational device exemption (IDE) permits a device that otherwise would be required to comply with a performance standard or to have premarket approval to be shipped lawfully for the purpose of conducting investigations of that device. An IDE approved under 812.30 or considered approved under 812.2(b) exempts a device from the requirements of the following sections of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act) and regulations issued thereunder: (以下略)

IDE の要件としては、

- i) IRB による承認（および「重大な危険性のある医療機器」の場合には FDA による承認）
- ii) すべての患者のインフォームドコンセント (21 CFR 51)
- iii) 研究用に用いることの表示 (21 CFR 812.5)
- iv) 研究に対するモニタリング (21 CFR 812.46)
- v) 記録と報告 (21 CFR 812.140, 812.150)
- vi) 対象機器の商取引、販促、不正確な説明、研究引き延ばしを行わないこと (21 CFR 812.7)

が求められる。IDE 適用の承認が得られれば、医療機器出荷に通常は適用される FD&C Act 上の規定を一部免除され、研究目的に限定して出荷することができ

る。IDE 適用により、PMA または 510(k) の提出、施設登録、機器リスト提出が不要となり、また、設計管理の要件を除き品質システム(QS)の適用も免除となる(ただし、細胞・組織利用医療機器の場合には生物製剤としての cGMP に従う)。

研究目的に限定して、IDE については、研究機器の危険性のレベルにより 21 CFR 812 に基づき、「重大な危険性のある医療機器」と、「重大な危険性のない医療機器」とに分けて規制が行われている。「重大な危険性のある医療機器」には埋植機器、生命を支持・維持するための機器、病気の診断・治療・緩和・治療、あるいは健康障害防止に関する機器が含まれる。例えば縫合糸、心臓ペースメーカー、脳水腫シャント、整形外科用埋込機器などがある。これまで承認されている 351HCT/P もこの範疇に含まれる。「重大な危険性のある医療機器」の臨床試験では、開始前に FDA と研究施設の IRB の両方の承認を必要とし、両者に研究計画と非臨床試験データ、関連文献、表示 (21 CFR 812.5) に関する資料を提出する。FDA は IDE 申請書を受領後 30 日以内に承認・条件付き承認・不承認などの結論を通告する。通告がない場合には承認とみなされる。不承認の場合には申請者は指摘された不備に対処するか、21 CFR 16 に基づき正式な聴聞会を要求することができる。

「重大な危険性のない医療機器」の場合には、臨床試験開始前に研究施設の IRB のみから IDE 適用の承認を得る。FDA の承認は必要ない。ただし、対象機器が「重大な危険性のない医療機器」であることの理由の説明を IRB に対して行う必要がある。

### (3) 事前相談・販売承認審査の実際

#### 1) 相談制度

##### ① pre IND 相談等

CBER が生物製剤の申請者と実施するミーティングの種類、実施の方針や手順は SOPP 8101.1 "Scheduling and Conduct of Regulatory Review Meetings with Sponsors and Applicants" と呼ばれる文書に記されている。

ミーティングは大きく Type A、B、C の 3 種に分類されている (Guidance for Industry: Formal Meetings with Sponsors and Applicants for PDUFA Products; SOPP 8101.0: Scheduling and Conduct of Regulatory Review Meetings with Sponsors and Applicants)。

**Type A Meeting** : 開発計画が滞ってしまうといった理由で緊急に開催する必要があるミーティング。例えば、クリティカルパスミーティングが挙げられる。

一般的には、見解の相違の解決のためのミーティング、clinical hold に関する議論のためのミーティング、FDA によるプロトコール評価が終了した後に申請者の依頼で開く特別なプロトコール評価ミーティングがある。FDA は書面による申込書受理後 30 日以内に実施すべきとされている。申請者が 30 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。

**Type B Meeting** : i) Pre-IND meeting、ii) End of Phase 1 meeting、iii) End of Phase 2/pre-Phase 3 meeting、iv) Pre-BLA/NDA meeting があり、日本の治験相談と同様のミーティングとなっている。FDA は書面による申込書受理後 60 日以内に実施すべきとされている。申請者が 60 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。各申請者は基本的には、申請品目につき、これらのミーティングをそれぞれ 1 回ずつ請求できる。

##### i) Pre-IND meeting (21 CFR 312.82)

申請者は、IND 申請に先立ち pre-IND と呼ばれる予備審査を受けることができる。この pre-IND とは、IND 申請内容を簡略化したプレゼンテーションパッケージを FDA に提出、IND 本申請におけるポイント、質問事項、問題点を相談できる制度である。

通常、パッケージを FDA に提出後、およそ 3 週間程度で電話によるテレカンファランスが行われる。審査は、本 IND と同様に、product reviewer、clinical reviewer、pharm/tox reviewer の 3 人と、必要に応じてその supervisor によって審査される。この会議では 1 時間にわたってパッケージの審査結果や質問事項に対する回答、コメントが出される。公式審査文章は作成されない。ただし、FDA としての見解が相談日から 30 日以内に相談記録として作成され、相談者に渡されている。

ii) End of Phase 1 meeting (21 CFR 312.82) は Phase 1 の臨床試験終了後に Phase 1 のデータを検討し、Phase 2 試験の計画について合意するために行われる。

iii) End of Phase 2/pre-Phase 3 meeting (21 CFR 312.47) は Phase 2 試験のデータもとに Phase 3 試験に進んでもよいかどうかを検討し、Phase 3 試験の計画・プロトコールのプランや小児における安全性・有効性評価のプランを評価するとともに、販売承認申請のために追加で必要な情報を特定する目的で行われる。

iv) Pre-BLA/NDA meeting (21 CFR 312.47) では販売承認申請で提出される情報について CBER の審査官に対して説明し、新薬承認申請(NDA)ないし生物製剤承認申請 (BLA) に向けた有効性に関する予備的な試験結果や、

最終的な統計解析の方法の妥当性を討議、販売承認申請中のデータ表記の方法を議論するとともに、小児における安全性・有効性を評価するための根拠となる試験の見極めなどが行われる。

**Type C Meeting:** Type A にも Type B にも含まれないミーティング。例えば、原価回収、施設デザインや製品に関する一般的な意見交換など。FDA は書面による申込書受理後 75 日以内に実施すべきとされている。申請者が 75 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。

なお、バイオテクノロジー由来でかつ既存の治療薬・方法に明らかに優れると考えられる品目の主要な臨床試験に関して、そのプロトコルを審査する会議 (End of Phase 2 meeting といったミーティング等) では、外部専門家が同席するよう、申請者が FDA に求めることができる (Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols, 2004 年 8 月)。また、①がん原性試験、②最終製品の安定性試験、ないし③主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコルについて相談できる制度として、Special Protocol Assessment (SPA)がある。試験開始予定の 90 日以上前に行うことが勧められており、試験開始後は受け付けられない。相談申し込み受付後 45 日以内に審査チームのコメントが申請者に書面で通達される。そこには、申請者-当局間でプロトコルデザイン等について合意に至った事項、至らなかった事項が明記され、さらには申請者より出された質問で当局が回答できなかったものも記録される。この書面について当局とのミーティングを希望する場合には、上述の Type A Meeting として開催される。合意されたプロトコルについては基本的には承認審査上で効力を有することとなる (Guidance for Industry Special Protocol Assessment, 2002 年 5 月)。

## ② pre-IDE ミーティング

CDRH の Office of Device Evaluation (ODE, 医療機器評価課)は行政プロセスの速度を速め、有用な機器の遅滞ない開発・実用化を促すために、申請者とともに製品の市販前の懸案事項を明らかにすると同時にそれらについて議論を行っている。その形式としては、対面、手紙の他、電話/ビデオカンファレンスもあり、その結論に関しては従う義務のあるものもないものもある。なお、相談料は無料であり、安全性および有効性を確立する上で最も負担の少ない適切な方法を選択することが原則である。

IDE 申請前に申請者とコミュニケーションをとる機会としては、「非公式 pre-IDE ミーティング (non-binding pre-IDE)」「決定ミーティング (Determination Meeting)」「合意ミーティング (Agreement Meeting)」がある。

非公式 pre-IDE ミーティングとは、IDE 申請書が提出される前に CDRH ODE の審査官と申請者とで行い会議で、1995 年から実施されている。製品を上市するためのプランを共同で編み出す目的がある。新規もしくは複雑あるいは判断に苦慮するような機器、複数の FDA センターが関与する複合製品、新規の適用法、特殊な医療行為などのケースで実施され、そのタイミングは動物実験開始前、ヒト臨床試験開始前、相談内容に E メールや電話では対応できないなどの場合がある。pre-IDE ミーティングの中での議題としては IDE 申請書に盛り込む前臨床データ、臨床試験のプロトコル、評価指標やエンドポイント、手続き、審査スケジュール等に関するものがある。申請者は 25-100 ページ程度の資料を提出し、ODE は 80-100 日程度で評価を行う。あくまでも助言的なものであるが、その時点での CDRH の考え方を反映するものであり、特定の製品に特化した実用化までの道筋を議論することができる。なお、議論の内容は非公開であり、公式審査文書は作成されない。また、正式な薬事審査ではないので、他の申請の代替とはならない。

決定ミーティングは食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) 第 513 条(a)(3)(D)項およびに基づいて実施される。PMA を通じた上市を計画する医療機器について、目的とする適用法における当該製品の有効性を示すためにはどういったタイプの科学的根拠が必要であるか、規制側が決定し、その事項を申請者に示すことを目的としている。申請者が製品に関する書類を提出してミーティングを請求し、プレミーティングと正式なミーティングが行われ、決定内容は正式なミーティング後 30 日以内に書面で申請者に伝えられる。決定事項は法的拘束力のある FDA 行政記録となる。

合意ミーティングは FD&C Act 第 520 条(g)(7)項に基づいて実施される。クラス III の医療機器、または 510(k)もしくは PMA が必要となる埋植機器が対象となる。臨床プロトコルを含む研究の主要な点について、申請者と FDA とが合意することを目的として開かれる。申請者が製品に関する書類を提出してミーティングを請求し、プレミーティングと正式なミーティングが行われ、合意内容は正式なミーティング後 30 日以内に書面で申請者に伝えられる。合意事項は法的拘束力のある FDA 行政記録となる。なお、決定ミーティングおよび合意ミーティングの詳細については Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff (2001 年 2 月)にも記されている。

## ③ pre IDE 以外の相談制度

CDRH が医療機器の申請者と実施するミーティングとして、IDE 申請前の 3 種のミーティング以外に、非公式なミーティングとして 510(k)や PMA 申請前に

FDA との接触する pre-510(k)ミーティング、pre-PMA ミーティングがある。また、PMA 申請を FDA が受理してから 100 日以内に、審査状況および審査意見の明確化および主要な問題点を討議するためのミーティングとして Day 100 ミーティングを請求することができる (Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998 年 2 月) )。

## 2) 販売承認審査

連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) および公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act) により、米国内で細胞組織加工医薬品を含む医薬品または生物製剤、および細胞・組織加工医療機器を含むクラス III 医療機器を流通させるためには、品目ごとに政府からの販売承認が必要とされている (21 USC 355, 42 USC 262, 21 USC 360e)。(ただし、前述の通り製品の安全性・有効性等の評価を臨床試験により行うために使用する際には一定の条件により販売承認の要件の一部が免除される。この免除を申請することが、IND 申請 (Investigational New Drug application, 医薬品または生物製剤) または IDE 申請 (Investigational Device Exemption application, 医療機器) となる。)

### 食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act)

#### 21 USC 355

US CODE: TITLE 21–Food and Drugs

§ 355. New drugs

##### (a) Necessity of effective approval of application

No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) of this section is effective with respect to such drug.

(以下略)

### 公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act)

#### 42 USC 262

US CODE: TITLE 42–The Public Health and Welfare

§ 262. Regulation of biological products

##### (a) Introduction of biological products into interstate commerce; requirements; exemption.

(1) No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any biological product unless--

(A) a biologics license is in effect for the biological product; and  
(B) each package of the biological product is plainly marked  
(以下略)

### 食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act)

#### 21 USC 360e

US CODE: TITLE 21– Food and Drugs

§ 360e. Premarket approval

##### (a) General requirement

A class III device--

- (1) which is subject to a regulation promulgated under subsection (b) of this section; or
- (2) which is a class III device because of section 360c (f) of this title, is required to have, unless exempt under section 360j (g) of this title, an approval under this section of an application for premarket approval or, as applicable, an approval under subsection (c)(2) of this section of a report seeking premarket approval.

(以下略)

## ① BLA 審査 (CBER)

通常の IND 申請を行っての臨床試験における CMC (Chemistry, Manufacturing, and Control, 科学的根拠に基づいた製造管理)水準は、連邦政府規約集 (CFR) 特に 21CFR 312.23(a)(7)(i)に従う必要がある。しかしながら、特に再生医療用途や癌ワクチンなどに用いられる細胞製剤に関しては、Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008 年 4 月) が発表され、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方について記されている。

細胞製剤を含む昨今のバイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関やバイオベンチャーの施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭に置いた 1978 年 9 月の医薬品・生物製剤に関する cGMP 基準 (21CFR 210/211) 或いは 1991 年の Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) への対応が困難になってきている。そこで、2008 年 7 月に FDA の CDER (Center for Drug Evaluation and Research, 医薬品評価研究センター) 及び CBER から



Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs が発表された。細胞製剤等を用いた第 I 相臨床試験に対する当局の考え方を示すものとなっている。

HCT/P に関しては、感染症の混入・伝搬を防ぐための特別な注意が必要であり、また医薬品や生物製剤の GMP 基準よりも更に規格の設定が困難であることがあり、弾力的且つ個々の事例に応じた対応が必要と考えられるようになった。そこで HCT/P について、2004 年 11 月に current Good Tissue Practice (cGTP) 基準が公表され、現在は cGMP (医薬品または生物製剤と見なされた HCT/P) ないし QSR (医療機器と見なされた HCT/P) に加え、本基準に基づいた規制が行われている。

臨床試験を終了した後、生物製剤を州をまたぐ商取引に持ち込む場合には、生物製剤承認申請 (BLA: Biologics License Application) を CBER に提出し、その承認を得なければならない。BLA は 21 CFR 600-680 によって規制されている。BLA に必要となる事項は Form 356h に記されており、そこには：

- 1) 申請者に関する情報
  - 2) 製品／製造に関する情報
  - 3) 前臨床試験
  - 4) 臨床試験
  - 5) 表示
- などが含まれている。

## ② PMA 審査 (CDRH)

米国で販売が承認されている 351HCT/P のうち、細胞・組織加工医療機器はクラス III に分類されており、今後登場する細胞組織加工医療機器も同様な分類となると予想される。PMA はクラス III の医療機器の安全性と有効性を評価する承認審査の申請であり、FD&C Act 第 515 条 (21 USC 360e) に規定されている。PMA は申請があつてから 180 日以内に処理しなければならないが、現実の審査時間はそれよりも長い。PMA の取扱いについては 21 CFR 814 に記されている。FDA は PMA 審査の途中で外部専門委員会に助言を求めることも可能である。また、承認・却下の決定およびその根拠となる安全性・有効性に関する情報の要旨はインターネットで公開される。

PMA 申請書は基本的に、機器に関して：

- 1) 申請者に関する情報
- 2) 適応・機器の記述 (名称・機能・基本概念・組成・原理・特性等)
- 3) 公的な性能基準・自主基準の引用

- 4) 製法
- 5) 非臨床試験・臨床試験
- 6) 事例報告
- 7) 表示

等、多くの事項を含めなければならない (詳細は 21 CFR 814.20)。従来の PMA はこれらを一括して FDA に提出するもので、traditional PMA と呼ばれている。

## 3) 開発期間短縮・承認促進のための制度

### ① 医薬品・生物製剤

審査手順等を効率化し、医薬品等の迅速な上市を達成することを目的として、CDER および CBER には通常の審査以外に様々な審査制度が設けられている。

#### i. Fast Track Drug Development Program (迅速医薬品開発プログラム)

FDA の迅速医薬品開発プログラムは、重篤ないし致命的な疾患の治療薬で、かつ未充足の医療ニーズを充足することのできる可能性の高い製品の開発を促進し、審査を迅速に行うためのプログラムである。IND 前から開発段階のいずれの時点でも Fast Track の指定は請求できる。Fast Track の指定を受けると、FDA との相談のためのミーティングを優先的に持つことができる。また、申請資料を一括して提出するのではなく、分割して、試験結果が得られ次第提出できる。FDA は全データが揃わなくとも試験結果が提出され次第順次審査を行う。また、サロゲートエンドポイント (簡便もしくは短期間に観察可能で、本来のエンドポイントを合理的に推測することが可能な評価項目) のデータに基づく評価を採用できることなども利点である。詳細は Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs — Designation, Development, and Application Review (2006 年 1 月) に記されている。

#### ii. Subpart E Regulations (サブパート E による規制)

21 CFR 312 (IND 申請の部) のサブパート E にもとづく。致命的または重度の衰弱をもたらす疾患の治療に用いる有望な新薬の開発、評価、および市販を促進する制度。当該医薬品ないし生物製剤の承認の可否には、規制当局のリスクベネフィットの判断を必要とするが、判断では疾患の重症度および他に十分な治療法が存在しないかどうか考慮される。この制度を用いることにより、Pre-IND お

よび End-of-Phase-I ミーティングを早期より頻繁に開くことが可能となる。また、第 II 相臨床試験で有望な結果が得られた場合には、“treatment protocol”の規則 (21 CFR 312.34 & 312.35) に従い、開業医は開発途中の薬剤でも臨床試験プロトコル以外の患者への使用が可能となる。ただし、有効性・安全性および最適な使用方法に関する市販後調査 (第 IV 相臨床試験) の実施が必要となる。

iii. Accelerated Drug Approval Program (承認加速制度)

21 CFR 314 (NDA の部) のサブパート H にもとづく。重篤ないし致死的な疾患のための新薬については、十分に管理の行き届いた臨床試験によってサロゲートエンドポイントに対する有効性、または生存や不可逆的病状以外のエンドポイントに対する有効性を示すことができれば販売承認がなされる場合がある。ただし、臨床試験は続行し、有用性を確認しなければならない。市販後調査も必要。

iv. Priority Review Policy (優先審査制度)

Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 Section 403(a) を根拠とする。CDER または CBER による優先的な審査により、審査期間を通常約 10 カ月のところから約 6 カ月に短縮させる制度。生物製剤の場合には、重篤または致死的な疾患の治療、診断または予防における有効性ないし安全性において有意な改善をもたらす生物製剤、または有意な改善をもたらす可能性のある医薬品とみなされれば適用される。CDER MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES: REVIEW MANAGEMENT—PRIORITY REVIEW POLICY (MAPP 6020.3, 1996 年 4 月) に手続きの詳細がある。

v. Orphan Drug Designation (希少疾病用医薬品指定)

1983 年に「オーファンドラッグ法」(Orphan Drug Act) が制定され、対象患者が米国内で 20 万人以下の医薬品、または米国内に 20 万人以上患者がいるが開発して販売承認を得るまでの費用が米国内の売り上げで賄えることが合理的に考えて期待できないような医薬品については、これをオーファンドラッグとして指定し、臨床試験に対する研究費支援、臨床試験費用の税控除、FDA に対する申請手数料の免除、および 7 年間の市場独占権を認めている。オーファンドラッグ指定の審査は Office of Orphan Products Development (OOPD) で行われる。

② 医療機器

すべての資料を一括して提出する従来型 PMA (traditional PMA) に加

え、出来るだけ早く機器の販売を可能にするための方法として申請書の早い時期から申請者と協力する方法として、modular PMA、Streamlined PMA、Product Development Protocol (PDP) を FDA は確立している。また、希少疾病・障害のために使用する医療機器の開発促進策として、Humanitarian Device Exemption (HDE) がある。

i. Modular PMA (モジュラーPMA)

申請者は PMA を、製造、前臨床試験、臨床試験等に細分化したモジュール (部分) に分解する。モジュールは個別に完成され、順次 FDA に提出・審査される。最初の段階で、モジュール提出計画 (PMA シェル) を策定し、内容に関して申請者と FDA とで合意する必要がある。各モジュールを受理した後、ただちに審査を開始する。最後のモジュールが提出された時には、審査の多くが終了しているので、審査が手早く終わる可能性がある。なお、審査料は最初の PMA モジュールを提出する前に支払う。モジュラー PMA は、PMA 申請書提出が間近である場合や、機器の設計が流動的で変更するかもしれない場合には不向きである。

ii. Streamlined PMA (簡素化 PMA)

簡素化 PMA は CDRH の臨床検査機器課で始められた方法である。従来型 PMA 同様に PMA 資料を一括提出するが、FDA が機器の技術・用途をよく理解している場合に適用される。簡素化 PMA 審査は、FDA ガイダンスまたは FDA が評価済みの公開の審査方法がある場合や、類似製品の審査経験を FDA が豊富に持つ場合に用いることが適当であるとされる。

iii. PDP (Product Development Protocol, 製品開発プロトコル)

21 CFR 814.19 に規定される販売承認を得るための方法。FDA が製品開発プロトコルを完成したことを公示したクラス III 医療機器は PMA 承認を持つとみなされる。試験開始前にプロトコル (仮説、目的、エンドポイント等) を根拠として承認する。PDP の過程に進む製品としては、技術が業界で十分確立しているものが理想的である。

iv. HDE (Humanitarian Device Exemption, 人道機器適用免除)

21 CFR 814.100-126 に規定される。人道用機器 (HUD, Humanitarian Use Device) とは、米国内で年間 4 千人以下が罹患ないし発症する病気または状態の治療または診断において患者にとって有益で、他に有効な機器が存在しない医療機器と定義される。このような稀な疾患に対する医療機器の開発の費用は、患者の数が少

ないゆえに売り上げによって回収することが難しいことから、政府による開発振興策が講じられている。HUD 指定は Office of Orphan Products Development (OOPD) で行われる。HUD として販売するためには、HDE (人道機器適用免除) 申請を CDRH に提出し、承認を得なければならない。HDE 申請は内容的に PMA 申請に類似しているが、PMA にある有効性に関する要件の適用を免除される点が特徴的である。HDE 申請では機器の適用について有効性を合理的に立証する臨床試験結果は必要とされない。ただし安全性についての評価は必要で、機器によって不合理または明らかな病気・障害のリスクに患者をさらすようなことがないこと、想定されるベネフィットが病気・障害のリスクを上回ること、現在利用可能な機器や代替治療法のリスク・ベネフィットを考慮すること、が必要とされる。他に HDE に特徴的なこととして、使用される医療施設の倫理委員会 (IRB) の承認が必要であることが挙げられる (21 CFR 814.124)。機器が HDE 承認を受けていれば、患者へのインフォームドコンセントは要求されない。なお HUD の製造については QSR 準拠が原則であるが、免除請求が可能で、FDA の判断で QSR 準拠を免除されることがある。なお、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) 第 520 条(m) 項 (21 USC 360j) によって、実費以上の値段で販売して利益を得ることは禁止されている。ただし、2007 年小児用医療機器安全性・改善法 (The Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007, Public Law 110-85) により、小児の患者ないし小児の集団への適用を目的とし、2007 年 9 月 27 日以降に承認された HUD については、既定の出荷数を超えない範囲で利益目的に販売しても構わない。HDE の審査期間は 75 日以内と規定されている。HDE に関する更なる詳細は Draft Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff - Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers (2008 年 8 月) に記されている。

#### (4) 研究開発支援

##### 1) FDA 外部の連邦・州政府機関による促進策

FDA 外部の連邦政府機関による促進策の例として、国立心肺血液研究所 (NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute) の細胞治療製品生産支援グ

ループ (PACT, Product Assistance for Cellular Therapies <http://www.pactgroup.net/>) がある。2002 年に NHLBI が開催したワークショップ「免疫再構築と造血幹細胞移植後の細胞治療」において、細胞治療の進歩を支えるためには、cGMP 施設へのアクセスの改善、規制面での支援、およびトレーニングが必要だというコンセンサスが発表された。これを受けて 2003 年に NHLBI は、3 か所の細胞調製施設 (ベイラー医科大学、ミネソタ大学、ピッツバーグ大学) および事務局として EMMES 社と契約を結び、PACT が結成されている (現在は、ベイラー医科大学、シティーオブホープ・ベックマン研究所、ミネソタ大学、ウィスコンシン大学マディソン校の 4 施設が細胞調製施設として参加)。

NHLBI は PACT 各施設に、要求のあった研究者に対する臨床グレードの製品の生産を委託している。対象となるプロジェクトの研究者は、cGMPs 製造へのアクセスまたは経験がなくても、あるいは細胞治療製品を製造する資金が十分になくてもよい。PACT グループ内外の研究者 (学術機関、非営利機関、企業) が申請可能だが、プロジェクトの採択にあたっては、計画の妥当性、臨床上的有用性、製造の実現可能性、NHLBI の科学的任務との関連性、規制との整合性が審査される。また、PACT では細胞の製造を前臨床レベルから臨床レベルのものへ改良するだけでなく、IND 申請や IRB 審査の支援も行われる。同時に、Web セミナー、ワークショップ、学会参加、教科書の発刊等、効果的な教育プログラムの開発も行っている。更に、PACT は臨床試験支援だけでなく、細胞治療製品の製造法開発とスケールアップに関する研究 (トランスレーショナル研究) の支援も行う。

2008 年 10 月までの段階で、PACT は 65 件の予備的申請を受け、うち 45 件の製造を承認している (注: PACT 施設内での製造に関する承認であって FDA による薬事承認 (販売承認) ではない)。さらにこのうち 37 件は臨床レベル (即 GMP 製造可能)、8 件をトランスレーショナルレベル (GMP 製造をするには更なる開発・評価を要する) と判断している。製品の種類は多岐にわたり、制御性 T 細胞、ナチュラルキラー細胞、脂肪由来幹細胞、心疾患向け心筋前駆細胞、中枢神経系への投与を目的とした造血前駆細胞、細胞障害性 T リンパ球、樹状細胞などが含まれる。2008 年 10 月現在、PACT が製造承認した 45 件のうち 26 件が既に FDA の IND 承認を得ている。さらにこのうちの 12 件の申請のもとで総計 169 製品が実際に投与されている。

米国では連邦政府の支援だけでなく、州政府の支援策も活発で、例えばカリフォルニア州では 2005 年にヒト ES 細胞研究支援を目的とした州法第 71 号が住民投票によって承認され、カリフォルニア再生医療研究所 (CIRM, California Institute for Regenerative Medicine) が設立された。州法第 71 号により 2005~

2014年の10年間で30億ドルの資金の投入が決定され、CIRMを通じて州内のヒトES・iPS細胞研究に助成金が交付されている。同様に、ニュージャージー州では2005～2007年の3年間で2億9千万ドル、マサチューセッツ州では2008～2017年の10年間で最大10億ドルの資金を使って幹細胞研究を支援する政策が打ち出されている。

## (5) その他

### 1) 市販後の対策

実質的な加工 (not more than minimal manipulation) を施された細胞・組織利用製品は361 HCT/P (Human Tissue) に分類されず、351HCT/Pであるとされ、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) または公衆保健サービス法 (PHS Act) における生物製剤または医療機器 (または医薬品) として個別に承認が必要となる。このような製品については、有害事象および品質のばらつきに関する報告、およびその他の市販後調査は、FD&C Act、PHS Act ならびに関連法令に従い、生物製剤または医療機器 (または医薬品) 向けの規制に従う。市販後調査に関する詳細は、21 CFR 314.80、314.81、314.98、314.540、314.630 (医薬品の市販後報告)、21 CFR 600.80 (生物製剤の市販後報告)、21 CFR 601.28 (ライセンスとの関係)、21 CFR 822 (市販後調査一般) に記されている。351HCT/P に特化した市販後対策に関するガイドラインはまだ出ていない。

なお、2007年に制定されたFDA Amendment Act (FDAAA) の Title IX “Enhanced authorities regarding postmarket safety of drug” (医薬品の市販後の安全性に関する権限強化) にもとづき、FDAは承認後の規制に関して従来よりも強い権限が与えられることになったとともに、実用的・効率的な市販後調査システムの開発を現在進めている。

### 2) トレーニング

CBERには、スタッフのトレーニングプログラムはオフィシャルには存在しない。CDRHは職員向けにStaff Collegeを開いている。CDRHのStaff Collegeでは、2008年10月から2009年9月までの1年間で、審査官トレーニング、先端科学・技術、法学、新しい規制・ガイダンス、リーダーシップ・プロフェッショナル教育に関して184のトレーニングコースまたはセミナーが開催されている。また、HCT/Pに関しては、CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Teamが、CBERおよびCDRHの審査員に対して教育的資料の提供を行っている。

これらとは別に、Office of Regulatory Affairs(ORA)が、インターネット上にFDA内外を対象にしたオンラインの薬事関連教育プログラムとして、ORAU (ORA on-line university) <http://www.fda.gov/Training/ForStateLocalTribalRegulators/ucm121831.htm> を開設している。また、オンラインセミナーとして、FDA Basics Webinar Seriesを毎月配信している。これらとは別に、CDERは、医療関係者のために医薬品の安全使用と医薬品の規制に関するオンライン教育プログラムとしてCDERLearn <http://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/default.htm> を開設している。CDRHも業界向けに、医療機器の安全性・有効性および医療機器からの放射線被曝に関するオンライン教育プログラムとしてCDRHLearn <http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/default.htm> を開設している。

## 2. 2章 欧州 EMA

### (1) 規制等

#### 1) 先端医療医薬品の規制の枠組み

EUでは、医薬品(Medicinal Products)は各国承認を除きEMAが審査を担当し、医療機器に関しては、いずれかの加盟国より認定された民間の第三者認証機関の認証を受ければEU内の国境を越えた流通が可能となっており、国による審査は行われていない(図5)。EUでは従来、遺伝子治療医薬品(gene therapy products)および体細胞治療医薬品(somatic cell therapy products)は、医薬品の中でも「先端医療医薬品」(ATMP; advanced therapy medicinal products)と分類されてきた(The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準はEU加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織工学製品(TEP; tissue-engineered products)については、医薬品(Directive 2001/83/EC)に分類されるか、医療機器(Directive 93/42/EECまたは90/385/EEC)に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった(図6)。

欧州委員会(EC)はこれらの問題を、EU内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると認識し、2007年に解決策として、ATMPの販売承認規制を定めるRegulation (EC) No 1394/2007を制定した。Regulation (EC) No 1394/2007は、組織工学製品をATMPの範疇に加えること、およびATMPについては加盟国における承認審査を経ずに初めからEMAで中央審査を行うことなどを主な柱とし、2008年12月より施行されるに至っている。既に2009年6月には、新たな審査体制の下でのATMP承認第一号として、培養軟骨製品が承認されている。

#### 2) Regulation (EC) No 1394/2007 の概要

##### ①ATMPの定義

ATMPは、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、または組織工学製品と定義される。ここでの「遺伝子治療医薬品」とは「予防・診断または治療に関する遺伝子(すなわち核酸の断片)の、体内または体外でのヒト/動物細胞への導入、ならびにその結果としての体内での遺伝子発現を目的とした一連の製造工程を経て得られる製品」を指す(Directive 2003/63/EC)。また、「体細胞治療医薬品」は「自己(患者本人由来)、同種(患者以外のヒト由来)、または異種(動物由来)の体細胞のヒトでの使用」を意味するが、使用される細胞には「細胞の代謝作用・薬理作用または免疫作用通じた治療効果・診断効果ないし予防効

果を得ることを目的に加工を施し、その結果として、使用する細胞の生物学的特性が大きく変化していること」という条件がついている(Directive 2003/63/EC)。なお、「組織工学製品」は「加工された細胞または組織から構成されるもしくはこれらを含む医療製品で、ヒト組織の再生・修復・置換を目的とする態様を保持する、あるいはこれらの目的で人に使用または投与されるもの」を指す。ここでの、「加工された細胞または組織」とは、「多大な操作を施され、ドナーもしくはレシピエント中でのもとの機能とは異なる機能を発揮する細胞または組織」を指す。従来、組織工学製品が医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかという判断にEU加盟国間で差が生じやすかったことの大きな原因は、製品分類における「主要作用様式の原則」(primary mode of action rule)にあった。そこでRegulation (EC) No 1394/2007では、たとえ医療機器としての側面が実際には主要な作用様式であったとしても、組織工学製品の場合には、生きた細胞・組織の作用を優先してATMPに分類することと規定し、医薬品に該当することとしている。ただし、生きた細胞・組織を含まず、細胞の薬理学的作用・免疫学的作用または代謝作用を主要作用様式としない製品(例えばアルデヒド固定心臓弁)はATMPには分類されない。なお、特定の品目がATMPに該当するか否かについての検討・判断は、後述の先端医療委員会(CAT; Committee for Advanced Therapies)が行う。

##### ②ATMPに対する規制

###### a. 基本原則：リスクベースアプローチ

EMAは、ATMPの販売承認申請に関する規制の原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IVに基づき、リスクベースアプローチ(Risk-Based Approach)を採っている。リスクベースアプローチとは、審査対象となる各製品の性質に固有、かつその品質・安全性・有効性に関連するリスク要因を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより規制の方針・内容を定めるという方法である。リスクベースアプローチは、日米欧医薬品規制調和会議(ICH)で2005年に合意された品質リスクマネージメント・ガイダンス(Q9)でも採用されており、今日では医薬品規制の一般的な原則となっている。ATMPのリスクは、細胞の生物学的特性と由来、製造工程、ベクターの生物学的特性、タンパク質発現の様式、非細胞成分および臨床におけるATMPの具体的な使用方法に大きく左右される。細胞を利用した製品については、その多様性の高さゆえに、患者、医療従事者または公衆衛生に対するリスクの度合いも製品ごとに非常に異なってくる。従って、こうした製品の開発計画および審査要件は、多様な因子を加味したリスクベースアプローチによってケースバイケースで調節する必要があるとEMAは考えている

(EMA/CHMP/410869/2006)。同時に EMA は、ATMP の製造工程（製造工程内での検査や最終製品の検査を含む）には当該 ATMP のリスクを十分に制限・制御できる能力が備わっているべきだと考えており、また、非臨床試験および臨床試験も、同定されたリスク要因について深く追究するものであるべきだとしている（EMA/CHMP/CPWP/708420/2009）。

#### **b. 製品の品質・安全性・有効性に関する規制**

ATMP は新設の医療製品カテゴリーであるが、あくまでも医薬品の一類型であるため、従来の医薬品に関する様々な規制が適用される。つまり、市場で流通させるためには販売承認が必要であり、そのためには製品の品質・安全性・有効性を明示することと同時に、市販後の監視・調査が要求される。ATMP の製造に用いる細胞の提供・採取・検査は The Tissue Cell Directive 2004/23 (EU 版 GTP; Good Tissue Practice) に従う必要がある。ATMP の品質管理に関しては、The GMP Directive 2003/94/EC (Good Manufacturing Practice) に従う必要がある。なお、現在 EC は ATMP 向けの新しい GMP についても検討中である（EMA/INS/GMP/372447/2008）。さらに、ATMP と医療機器との複合製品の場合には、関連する Directive (93/42/EEC または 90/385/EEC) に従うとともに、承認申請時には製品の物理的特性、機能様式および設計方法に関して述べる必要がある。また、製品の特性概要・ラベリング・パッケージングの記載に関しては Directive 2001/83/EC の要件に従うが、ATMP では特に、ドナーの匿名性を尊重しつつも、細胞ないし組織の由来について、患者の知る権利に十分に即するようなものとなっている必要がある。

従来の医薬品・医療機器とは異なり多くの ATMP は患者の体の一部となる。したがって、ATMP の有効性・副作用に関するフォローアップおよびリスクマネージメントを EC は非常に重要視しており、申請者にはフォローアップ、市販後調査の詳細についての説明、またリスクマネージメント計画が求められる。ATMP の市販後フォローアップおよびリスクマネージメントに関する詳細な指針としては、EMA より EMA/149995/2008 が出されている。また、ATMP の承認を受けた者は、その製品を使用する医療施設とともに、Directive 2004/23/EC（血液細胞以外の細胞および組織）、2002/98/EC（血液細胞）、95/46/EC（個人情報保護）に従い、患者・製品および原材料のトレーサビリティを確保するシステムを構築・運用しなければならない。ATMP のトレーサビリティに関する詳細な指針については、EC で現在検討中である。

## **(2) 臨床試験制度**

### **1) ATMP の臨床試験**

EU における ATMP の臨床試験は、日本における臨床研究に相当する区分は存在せず、日本における臨床研究に相当する試験であっても、すべて日本の治験に相当する規制が適用される。臨床試験(治験)後の実用化には EMA-CHMP-CAT による中央審査が必要となる。ただし、EMA はあくまでも薬事承認審査を行う機関であり、治験の開始・実施に関する手続きはすべて加盟国の管轄となっている。すなわち、EMA は治験には一切関与できない。後述の通り EMA は中小企業に限り、先端医療医薬品の非臨床試験・品質試験のデータの科学的評価に関する証明書を発行するが、これも正式には治験届や承認申請とは別個のもののみなされている。日本の PMDA の「治験相談」や「確認申請」に相当する制度は EMA には存在しない。

臨床試験に関しては、遺伝子治療医薬品および体細胞治療医薬品の場合には、既に EU 版の GCP (Good Clinical Practice) である Clinical Trials Directive 2001/20/EC を順守することが必要であったが、Regulation (EC) No 1394/2007 施行後の ATMP の臨床試験に関しては、これに加え、ATMP 向けの新しい GCP を順守する必要があるとされている。ただし、ATMP 向けの新 GCP については EC が現在検討中である(ドラフト版は“Draft Detailed Guideline on Good Clinical Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products”として公表されている)。

治験に関する裁量が EU 加盟各国に属することから、同一の治験届を各国に提出しても結論が国によって異なる恐れがある。逆に、加盟各国の規制や倫理基準に対応できるよう、治験届の内容に国別の修正を余儀なくされる可能性がある。こうした状況は、治験の科学的な価値を下げることになると危惧される。また、すべての EU 加盟国において治験参加者は等しく保護されるべきであるのが前提であることから、各国民の理解も得られにくくなってしまふ。治験に関するハーモナイゼーションについては EMA ではなく、EU Heads of Medicines Agency (HMA) の Clinical Trial Facilitation Group で議論されており、“Guidance Document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the Assessment of Multinational Clinical Trial Applications” などが出されている。

### (3) 事前相談・販売承認審査の実際

#### 1) 事前相談制度

ATMP の開発を促進するためには、製品に関して企業が規制当局(EMA)と相談する場合に、その手数料をできるだけ安くする必要がある。現在 EMA では、中小企業が ATMP についての科学的助言を必要とする場合、通常の手数料の 90% 割引で相談に応じている。相談者が中小企業または病院で、対象となる ATMP が公衆衛生上の特別な利益となることが証明できる場合には、更なる割引が考慮される。なお、それ以外の開発者でも対象品目が ATMP ならば通常の 65% 割引で相談に応じている。2010 年 1 月までの実績としては、20 件の相談があった。

#### 2) ATMP の中央審査

これまで、EU 加盟各国での国内に限った医薬品・医療機器の流通に関しては、それぞれの国の機関による承認もしくは認証を受ければ十分であった。一方、EU 内の国境を越えた流通に関しては、EMA が EC からの委任を受けて一括して承認審査を行っており、そこで品質・安全性・有効性に関する科学的評価が行われてきた。EMA 内で実際に医薬品・医療機器の承認審査を行うのは、ヒト用医薬品委員会(CHMP; Committee for Human Medicinal Products)であるが、ATMP については従来の医薬品・医療機器よりも専門的かつ多分野にわたる評価を要することから、CHMP の下部諮問組織として先端医療委員会(CAT; Committee for Advanced Therapies)が 2008 年 12 月末に設置され、CAT での品質・有効性・安全性の評価意見書案をもとにして CHMP が承認審査を行い、CHMP が作成した評価意見書をもとにして EC が承認の判断をする、という体制が取られている。ATMP の品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価を EU 内で調和させ、直接的で迅速な流通を図る目的から、ATMP は EU 加盟国内での審査を経ることなく、直接 CAT での評価を受けることになった。加盟国のうち 1 国のみで流通させるような ATMP の場合でも、CAT による評価および CHMP による審査を受ける必要がある点は注意を要する。

#### 3) 経過措置

2008 年 12 月 30 日より前に EU 内で流通が承認された ATMP に関しては、経過措置が取られる。組織工学製品ではない ATMP の場合には 3 年の移行期間(2008 年 12 月 30 日～2011 年 12 月 30 日)、組織工学製品である場合には、4 年の移行期間(2008 年 12 月 30 日～2012 年 12 月 30 日)が与えられており、それまでに ATMP としての再承認を受ける必要がある。期間内に再承認を受け

ない場合には、EU 市場での承認は取り消される。経過措置としての再承認の際には EMA に手数料を支払う必要はない。

#### 4) 先端医療委員会 (CAT) の構成と任務

##### ① 構成

先端医療委員会 (CAT) は、EU 加盟国から各 1 名 (副委員各 1 名)、患者団体から 2 名 (副委員 2 名)、臨床医が 2 名 (副委員 2 名) の、正副合計 66 名で構成される (図 7)。会議は毎月 1 回行う予定である。患者団体および臨床医の代表者としての委員は EC が選定する。現在は、患者団体として EGAN (欧州遺伝的連帯ネットワーク European Genetic Alliances' Network) および Eurordi (欧州希少疾病機構 European Organisation for Rare Diseases)、臨床医の代表者として ESGCT (欧州遺伝子細胞治療学会 European Society of Gene and Cell Therapy) および EBMT (欧州血液骨髄移植グループ European Group for Blood and Marrow Transplantation) のメンバーが CAT に参加している。なお、CHMP との連携の必要性から、加盟国代表の委員うち 5 名は CHMP の委員である必要がある。CAT 委員の氏名および所属・履歴等についての詳細は EMA のウェブサイト、

[http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT\\_members.html](http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT_members.html) で公開されている (図 8)。

ATMP の評価において必要な学問領域としては、医療機器・組織工学・遺伝子治療・細胞治療・バイオテクノロジー・外科学・ファーマコビジランス・リスクマネジメントおよび倫理学が挙げられており、委員会全体で必要な領域がカバーできるようにアレンジされている。その内訳は、遺伝子治療専門家が 19%、細胞治療専門家が 21%、組織工学の専門家が 17%、バイオテクノロジー専門家が 24%、倫理学専門家が 8%、ファーマコビジランス専門家が 5%、医療機器専門家 5%、外科学専門家 1%となっている (図 9)。

##### ② 事務局

EMA には「ヒト医薬品承認前審査部」「ヒト医薬品承認後審査部」「動物医薬品・査察部」「コミュニケーション・ネットワーキング部」「運営部」の 5 つの部署があり 500 名弱の人員が勤務しているが (図 10)、そのうち「ヒト医薬品承認前審査部」と「ヒト医薬品承認後審査部」の複数の職員が CAT の運営に携わっている。このうち 3 名は CAT 事務局専属として勤務している。EMA の 2010 年予算案によれば、2010 年は全体で 198,187,000 ユーロであり、ATMP 関連の活動コストは 1,553,000 ユーロ (サポートサービスを含むと 1,632,000 ユーロ) であり、総予算の 0.82%としている。なお、2009 年について、総予算は

194,389,000 ユーロ、ATMP 関連の活動コストは 1,816,000 ユーロ（サポートサービスを含むと 1,907,000 ユーロ）である。今回の聞き取り調査に出席した EMA 職員によれば、CAT での審査は今後 2-3 年で 25-30 品目程度予想されており、事務局予算としては、毎月 1 回の CAT ミーティングに全専門委員が出席可能なだけの宿泊費・交通費が経費として必要となるとのことであった。また、具体的金額は明らかでないが、全委員（正副合計で 66 名）が出席可能なだけの宿泊費・交通費は 1 回の会議あたり 50,000 ユーロ程度と推定される。

### ③ CAT の任務

CAT の任務には、①ATMP の科学的評価、②ATMP に関する助言、③中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価、④EMA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力、そのほか、ATMP 以外の製品についての CHMP との相談、および EC への助言などがある。

#### a. ATMP の科学的評価

CAT の任務の中でも主要なのは、ATMP の科学的評価である。個別の ATMP について、CAT は品質・安全性・有効性に関する科学的評価結果を意見書案として CHMP に提出する。評価意見書案の提出は、正式な承認申請日から数えて 200 作業日以内に行う。なお、CHMP は正式な承認申請日から数えて 210 作業日以内に承認に関する評価意見書を確定する。また、CAT の質問事項リストが出された時から申請者がこれに回答するまでの間は作業日に勘定しない。ATMP が医療機器との複合製品の場合には、CAT は医療機器認証機関との情報交換も行う。

#### b. ATMP に関する助言

CAT は特定の品目が ATMP に該当するか否かについての科学的な基準に基づいた検討・判断を行う。製品の分類に関する助言要請は、治験届や承認申請の有無に係らず随時受け付けられており、手数料もかからない。正式な助言要請から 60 日以内で回答されることになっている。CAT の回答は、製品の内容・治療対象・CAT による検討結果について、秘匿事項を除いた後に公開される。2010 年 1 月までの実績として、25 件の要請があり、このうち 18 件に回答している。

また、ATMP のファーマコビジランスおよびリスクマネジメントシステムの計画および実施に関しても、承認申請者・承認取得者からの要請に応じて助言を行う。

#### c. EMA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力

CAT は EMA の科学的助言ワーキングパーティー (SAWP; Scientific Advice Working Party) に協力することにより、ATMP の科学的助言にも関与することになっている。CAT の SAWP への関わり方の詳細については現在検討中である。

## 5) ATMP 承認審査における EMA 各組織の役割

### ① 先端医療委員会 (CAT) とヒト医療製品委員会 (CHMP) の共同作業

従来の医薬品の場合は CAT に諮問されることなく、CHMP ラポーターと CHMP 副ラポーターがそれぞれ専門家チームを構成して評価し、その評価結果を CHMP で議論する。結論が CHMP で了承されると、それを受けた EC が承認をすることになる。一方、ATMP の評価は CAT ラポーターと CHMP コーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームと、CAT 副ラポーターと CHMP 副コーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームの 2 チームで行う (図 11)。2 チームが作成した評価レポートを CHMP のメンバー 1 名と CAT のメンバー 1 名以上が査読し、その結果を CAT の全体会議で議論する。CAT は議論した内容を評価意見書案として CHMP に提出する。CHMP は評価意見書案をもとに承認審査を行って評価意見書を作成し、さらにこれをもとに EC が承認の可否を判断する。

### ② CAT の役割

先述のように CAT は ATMP の品質・安全性・有効性に関する科学的評価を行うことになっているが、具体的作業としては、ATMP の評価に関して質問事項のリスト、解決すべき問題点のリスト、および評価意見書案の内容を議論する。また、必要となれば会議中に EMA のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家にもスライドと電話でのプレゼンテーションをさせ、議論を行う。

CAT 正副ラポーターは、CAT の全体会議における評価の過程・議論をコーディネートするとともに、評価レポート、質問事項リスト、問題点リスト等の作成を担当し、また EMA のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

### ③ CHMP の役割

CHMP は ATMP の評価を行う 2 チームの任命を行うとともに、CAT の評価意見書案をもとにした評価意見書を作成する。また、CAT での評価過程でコメントを加えることもできる。全体会議で主な ATMP についての科学的意見や議論について情報を共有し、必要であれば審査期間 (正式な承認申請日から数えて 210 日作業日) の最後に問題点リストの作成および口頭での説明の機会設定を行うことができる。

CHMP 正副コーディネーターは、CAT の上部組織である CHMP と CAT との間の情報のパイプ役となるとともに、CHMP において CAT の意見についての討議・採択を担当する。また、審査期間中に EMA のワーキングパーティーメンバ



一等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

#### ④ EMA 事務局の役割

EMA は CAT の評価意見書案および CHMP の評価意見書がそれぞれ決められた期間内に作成されることをチェックすると同時に、CAT および CHMP の評価の透明性を確保する。CAT 事務局は、CAT 正副ラポーターの評価レポートの科学的面および規制の面での整合性を確保すると同時に、CHMP での最終承認を受けるための評価意見書案の準備を行う。さらに、CAT 事務局は ATMP の評価や回収に関する情報収集・提供を行う。

#### (4) 研究開発支援

中小企業が ATMP の品質試験・非臨床試験を行いやすくする措置として、中小企業に限り、CAT が ATMP の品質試験・非臨床試験の科学的評価を行い、その結果に関する証明書を EMA が発行する。これは治験や承認審査とは独立した性質のもので、治験開始・承認申請の有無に係らず、中小企業から申請があった場合に随時行われる。非臨床試験・品質試験の証明書はデータの科学的評価の結果のみを証明するものであって、治験届や承認申請とは独立したものとみなされている。すなわち、法的には治験届や承認申請の際に提出すべきデータの代用として証明書を使うことができない。ただし EC としては、同じデータを用いて将来、治験あるいは承認の申請が行われる際には、申請の評価が行いやすくなることも期待している。2010 年 1 月までの実績としては、1 件（心筋修復用骨髄前駆細胞）の証明書発行申請があった。

#### (5) その他

##### 1) 市販後安全対策

Regulation (EC) No 1394/2007 には、ATMP 市販後における安全対策として、トレーサビリティの確保と市販後における安全性監視（ファーマコビジランス）が挙げられている。ATMP のドナー・原材料・製品・製造工程および患者のトレーサビリティの確保は従来の関連 Directive に従うことになるが、現在 ATMP に特化した指針についても EC で検討がなされている。

ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針（EMEA/149995/2008）が EMA から出され、2008 年 12 月末より発効している。

EU では従来、ファーマコビジランスはファーマコビジランスシステムとリスクマネージメントシステムとで構成されているが、この ATMP 向け指針では有効性フォローアップシステムの構築が要求されている点特徴的である。

ATMP は生きている細胞・組織を含む。したがって、患者への投与後、長期間の間には細胞・組織の性質に変化が生じる可能性があり、これと同時に ATMP としての有効性にも変化が生じ得る。一方、そうした変化が患者にどのような影響をもたらすか、という点については薬事承認前には十分に理解し得ない。ATMP に対する患者の免疫応答性および反復投与による免疫獲得等も、有効性・安全性に影響する可能性がある。また、ATMP の投与の様式（手術時の患者の状態・前処理、手術および手術後の処置などまで含む）によっても有効性・安全性は変わり得る。さらに、ATMP は作用期間が限定的なものから終生理植され続けるものまで様々である。これらの理由から、ATMP に関しては有効性のフォローアップが重視されることになる。

EMEA/149995/2008 ではさらに、リスクマネージメントの実施に当たっての ATMP に特有のリスクの例、ファーマコビジランスの実施における注意点、リスクを最小化するための方策などが示されている。

ATMP の市販後安全対策の課題としては、構築したファーマコビジランスシステム、リスクマネージメントシステムおよび有効性フォローアップシステムに関する不透明性が挙げられる。すなわち、データが非公開で、要旨のみが公開されることになっており、新たな ATMP の開発促進・安全性確保の上で問題である。また、データの保管およびトレーサビリティシステムの担い手が承認申請者である点も、そのままではよいのかという議論がある。

##### 2) 中央審査の例外規定

ATMP の中央審査の原則の例外として、Regulation (EC) No 1394/2007 の Article 28 には、①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一の病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、という条件すべてを満たす場合には中央審査とはならない、という規定がある。これを“Hospital Exemption”と言う。ただし、Hospital Exemption に該当する品目の場合も、生産国の機関から製造工程・品質・ファーマコビジランスに関するチェック・承認を受ける必要がある。

## 2. 3章 英国 MHRA

### (1) 規制等

#### 1) 担当組織と規制概要

##### ① 組織の概略

日本における細胞・組織加工医薬品および医療機器は、イギリスを含む欧州では先端医療医薬品 (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Product) の中の、体細胞治療医薬品 (sCTP, somatic cell therapy product) ないし組織工学製品 (TEG, tissue-engineered product) に相当し、イギリス国内では原材料のヒト細胞・組織のレベルについては厚生省 (Department of Health) の管轄下にあるヒト組織局 (HTA, Human Tissue Authority)、製造工程および最終製品に関しては、同じく厚生省管轄下の医薬品庁 (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 直訳では「医薬品ヘルスケア製品規制庁」) が規制を担当している。EU における ATMP の販売承認は EMA (欧州医薬品庁, European Medicines Agency, 2010年1月に EMEA から略称変更) による中央審査による。したがってイギリス国内で製造・販売される ATMP については、HTA および MHRA は主に原材料の品質・安全性確保、製品の安全性監視・製造施設および臨床試験に関する審査・監視を行う。なお、ヒト胚および胚性幹細胞を利用した再生医療・細胞治療に関しては、ヒト不妊治療局 (HEFA, Human Fertilisation and Embryology Authority) が原材料レベルの規制に関与する。ATMP のヒトへの投与に必要な規制の枠組みを図 12 に示す。

##### ② Hampton Principles : イギリスの規制アプローチの原則

イギリスでは、2005 年ごろから行政規制改革が本格化し、規制改革の方向性を示す報告書として 2005 年 3 月に Philip Hampton 卿が "Reducing administrative burdens: effective inspection and enforcement" (行政負担軽減: 効果的な査察と執行) を発表している。この報告書では、リスク評価を中心にした効果的な規制 (リスクベースアプローチ, Risk-Based Approach) の必要性が打ち出されており、現在ではイギリス政府各機関がこの報告書に基づいた原則 (Hampton Principles) により規制の枠組みを構築し、効率改善に努めている。MHRA や HTA においても Hampton Principles が適用され、リスクベースアプローチに基づいて規制が展開されている。

##### ③ ヒト組織局 (HTA)

ヒト組織局 (HTA, Human Tissue Authority) は、ヒト組織・献体を研究、治

療、検死、教育、公開展示等の目的で保管・使用する組織・団体に対して免許の交付および査察を実施すると同時に、生きたヒトの臓器・骨髄の提供について承認を行うことを任務としている。その構成は 5 名の役員から成る役員会と 12 名の局員およびイギリス国内 4 地域の規制担当者から成る。5 名の役員は、主席と規制担当、政策・戦略担当、コミュニケーション担当、および資源 (リソース) 担当から成る。また、12 名の局員には、貴族院議員、関連団体役員、解剖学者、臓器移植専門医、科学者、終末期医療専門家、検死官などが含まれる。

HTA は現在 800 以上の組織・団体に対して、ヒト組織・献体の保管・使用に関する免許を交付している。また、各組織・団体が良好な規格を維持し、適切な手順に従うのをチェックする目的で査察を行う。これらの活動はヒト組織法と関連規制に基づいて行われている。

ATMP の規制に関しては、HTA は原材料のヒト細胞・組織のレベルでの品質・安全性の規制当局であり、ヒト組織 (対人投与の品質・安全性) 規制 2007 (Q&S 規制) に基づき、各種免許の交付を行う。Q&S 規制は、EU の組織・細胞指令 (Tissue and Cells Directives, EUTCD) を、2007 イギリス国内法に適用したものである。

イギリス国内でヒト細胞・組織をヒトに投与する目的で 48 時間以上保管する団体・組織は、ヒト細胞・組織の採取、検査、調製、保管、分配、輸入/輸出に関して HTA から免許の交付を受けなければならない。

##### ④ 医薬品庁 (MHRA)

医薬品庁は、医薬品および医療機器の有効性・安全性の確保を通じて、国民の健康を促進・保護することを任務とする。ATMP に関しては、細胞・組織の加工以降のプロセス、すなわち加工、流通、臨床試験および市販後調査の規制を担当している。

MHRA は長官の下に 10 個の部が存在する組織構成で (図 13)、ATMP の品質・有効性・安全性に関しては、ライセンス部 (License Division) の生物薬品ユニットが主に担当している。また、製品の製造工程、治験に関する査察等、いわゆる 5GXP 基準 (後述の GCP、GLP、GPvP、GMP、GDP) に関しては、査察標準部 (Inspection, Enforcement and Standards Division) が担当している。なお、査察標準部には約 60 名の GXP 査察官が在籍している。

##### ⑤ ATMP の規制における HTA と MHRA の関係

細胞・組織を加工することによって得られた製品が ATMP に該当するか否かについての判断は、MHRA と EMA が協調しながら行う。ATMP に該当すると判

断された製品における、細胞・組織のドナーからの提供、採取および検査についての規制は、HTAがQ&S規制に基づいて実施する。引き続き過程、すなわち製造、保管、流通等に関してはMHRAが規制を行う。ただし、例外を除き、ATMPの流通はEMAによる中央審査とECによる販売承認が必要となる。

ATMPの定義に合致しないヒト細胞・組織については、これらを用いた治療行為の規制は、引き続きQ&S規制に基づきHTAが免許交付という形で行うことになる。ATMPの定義に合致しないヒト細胞・組織を患者に移植する行為を含む臨床試験もHTAの管轄である。

ヒト細胞・組織由来の製品なのだがカテゴリー分類が不明の場合には、MHRAにATMPであるか否かを相談する。イギリス国内で製造されるヒト細胞・組織を利用した製品が、EUにおける医療製品およびATMPの定義に含まれるのか、それともヒト細胞・組織の移植の定義に含まれるのかは、MHRAとEMAとが協議しながら決定される。EMAの中では先端医療委員会(CAT, Committee for Advanced Therapies)がヒト細胞・組織を利用した製品のカテゴリー判定を担当している。HTAとMHRAとは、ヒト細胞・組織由来の製品の製造に関して図14に示すような規制の流れ図を作成している。

## 2) ヒト組織の取り扱い

ヒト組織(対人投与の品質・安全性)規制2007(Q&S規制)は、EUの組織・細胞指令(Tissue and Cells Directives, EUTCD)を、2007イギリス国内法に適用したものである。EUTCDはDirective 2004/23/ECを基幹とし、細則である2006/17/ECと2006/86/ECを合わせた3部構成である。EUTCDに準拠するためにイギリス国内に存在する機関がHTAとHFEAということになる。EUTCDはヒト細胞・組織の品質および安全性の確保のための指令であるが、品目によって対象となる範囲が異なる。細胞・組織の移植についてはすべての過程(ドナーからの提供、採取、検査、調製、保存、保管、分配)が対象となる。医療製品に関しては、最も初期の段階であるドナーからの提供、採取、検査に加え、細胞株の樹立等の比較的初期の段階のみが対象となる。以降の工程はMHRAが規制当局となり、医薬品製造のための基準であるGMP(Good Manufacturing Practice)に従って管理される。なお、移植・医療製品に関わらず、採取された細胞・組織に関してはトレーサビリティが要求されている。EUTCDの対象となる細胞・組織には表2のようなものが挙げられる。

表2 EUTCDの対象

- 造血幹細胞(血液、骨髄または臍帯血由来)
- 心血管組織(心臓弁、血管など)
- 眼組織(角膜、強膜など)
- 皮膚
- 配偶子(精子、卵)および胚
- 骨、軟骨、自己軟骨移植
- 靭帯、腱、半月板、その他の軟組織
- ヒト同種白血球その他の細胞治療
- 体性幹細胞、胚性幹細胞
- 内分泌細胞(膵島細胞など)

なお、英国で細胞・組織を用いた製品を製造する場合には、Q&S規制以外に、細胞・組織の採取、保存、使用および廃棄に関連する法律であるHuman Tissue Act 2004(配偶子および胚の使用に関してはHuman Fertilisation and Embryology Act 1990)に従う必要がある。

## (2) 臨床試験制度

### 1) イギリスにおけるATMPの臨床試験

EU各国におけるATMPの臨床試験は、Directive 2001/20/ECに従う必要がある。Directive 2001/20/ECはイギリス国内法規としてはThe Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004(SI 2004/1031)に反映されている。他のEU諸国と同様に、イギリス国内でのATMPの臨床試験も、商業目的か非営利目的かに関わらずGCP(Good Clinical Practice)およびGMPに従って実施されなければならない。

臨床試験を開始するには、MHRAからの臨床試験承認と国営医療サービス事業(NHS, National Health Service)の研究倫理委員会(REC, Research Ethics Committee)からの同意が必要となる。NHSの研究倫理委員会はイギリス国内の地域ごとに設置され、研究に参加する人々の人権、尊厳および福祉を守ることを目的に活動を展開している。研究倫理委員会は研究者および研究支援者・研究資金提供者から完全に独立しており、イギリス倫理委員会機関(UKECA, the United Kingdom Ethics Committee Authority)から研究用医療製品の臨床試験の審査機関としての認定を受けている。後述のタイプI委員会以外の研究倫理委員会は、研究用医療製品の臨床試験以外の研究(移植に関する研究など)につ

いても審査を行う。研究倫理委員会には3種類ある。このうちタイプI研究倫理委員会は、健常ボランティアによる医療製品の第1相臨床試験の審査のみを行っている。タイプII研究倫理委員会は、1施設内で行われる、医療製品の第1相以外の臨床試験の審査を行う。タイプIII研究倫理委員会は国内の多施設で実施される、医療製品の第1相以外の臨床試験、およびその他の研究に関する審査を行う。またこれらとは別に、遺伝子治療およびある種の幹細胞治療については、遺伝子治療専門委員会(GTAC, Gene Therapy Advisory Committee)が倫理審査を行う。GTACが審査の対象とする幹細胞治療としては、遺伝子組み換え細胞、胚性幹細胞株、多能性幹細胞株、間葉系幹細胞株、胎児由来幹細胞株ないし人工多能性幹細胞株に由来する細胞を使用した治療が挙げられる。

### (3) 事前相談・MHRAによる審査

#### 1) MHRAの相談制度

イギリス国内でヒト用医療製品の開発を目指す場合には、MHRAに書面で質問事項と資料を提出し面談すれば書面で科学的助言を得ることができる。MHRAの助言は、あくまで提出された質問事項と資料をもとに行われるものであり、将来の変更や科学ないし規制の進展までは考慮されない。

科学的助言は、医療製品開発初期のいずれの段階(販売承認申請を提出する前まで)でも求めることができる。あるいは、既に販売承認を得ている製品の適用拡大申請前でも求めることができる。ファーマコビジランス、宣伝、ラベリング・パッケージ・添付文書の変更申請、あるいは承認後の商品種目の変更などに関する相談にも応じている。

質問事項に関連する公式なガイドラインが存在していても、しなくてもMHRAから科学的助言を得ることができる。開発者がガイダンスから逸脱するようなことを選択する場合には、MHRAの科学的助言は特に重要である。なお、MHRAへの質問は出来る限り具体的かつ明確なものにする必要がある。相談できる質問の例は表3の通り。

表3 MHRAの科学的助言の例

|       |  |
|-------|--|
| 品質    | ● 医療製品の品質を示すために必要な化学的特性・医療製品としての特性・生物学的特性の試験など |
| 非臨床試験 | ● 医療製品の安全性を示すために必要な毒性試験・薬理試験など                 |
| 臨床試験  | ● エンドポイント、試験期間、対象患者、対照群の設定など                   |
| 市販後調査 | ● ファーマコビジランス計画・市販後安全性試験プロトコール                  |
| 規制面   | ● 科学的助言以外で、関連規制について                            |
| その他   | ● 宣伝、ラベリング・パッケージ・添付文書の変更申請、あるいは承認後の製品種目の変更など   |

質問事項と資料が提出されると、MHRAは申請者と面談(もしくはビデオカンファレンス)を行う機会を設定する。電話でのやり取りやテレカンファレンスは意思疎通が困難なため通常は行われない。面談は通常90分以上はかからない。申請者は面談内容について記録し、それを面談終了後15日以内にMHRAに提出しなければならない。ただし、申請者による面談内容記録はMHRAでは参考資料として以上の扱いはうけない。最終的な助言は面談から30日以内にMHRA側から書面で交付される。交付された科学的助言に対する解説が必要な場合に電話を通じて無料で行われる。一方、新たな質問が生じたり、開発が進んだり、新たにデータが得られた場合の追加の相談は、新規の相談として扱われる。

なお、MHRAからの科学的助言は、将来の製品の諸申請とは法的には繋がりをもたないことになっている。

ATMPの開発に関する科学的助言は、MHRAからだけではなくEMAのSAWP(Scientific Advice Working Party)あるいはCAT(Committee for Advanced Therapies)からも得ることができるが、今回面会したMHRA職員によれば、MHRAの科学的助言制度の利点はFace-to-faceであるため意思疎通しやすいところと、相談料がEMAの場合よりも安いところだとのことであった。

#### 2) 臨床試験承認審査

ATMPの臨床試験承認審査にかけることのできる時間は規定されており、申請後のMHRAによる第一次審査は30日(外部専門委員会の意見が必要な場合はさらに90日)、第一次審査で要求の出た追加資料の提出猶予が30日、二次審査は30日であり、二次審査の終了までは最初にMHRAに申請があった日から

90 日以内（外部専門委員会の意見が必要な場合は 180 日以内）となっている。第一次審査で出たコメントに対して 30 日以内に回答が無い場合には、申請は却下される。ただし、一旦却下された臨床試験を再申請する場合には、審査料は無料となる。

臨床試験申請の際に揃えるべきものとしては、1) 研究用医療製品関連書類、2) 研究者概要書、3) 試験プロトコル、および 4) 研究用医療製品製造者承認（MIA(IMP), Manufacturer's/Importer's Authorisation for Investigational Medicinal Products）がある。また、研究用医療製品関連書類の中に記載すべき主要な情報としては、医療製品の有効成分および最終製品に関する化学的特性、医療製品としての特性、生物学的特性に関する情報、非臨床薬理・毒性試験、および過去の類似した臨床試験・ヒトへの投与例からの臨床情報が挙げられる。The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031) で要求されている事項はすべて記載することが前提である。記載不可能な事項がある場合には、記載しないことについての科学的妥当性を示さなければならない。

### 3) 製造者免許・卸売業者免許

イギリス国内での医療製品の製造には、製造者免許(ML, Manufacturer's Licence)が必要とされる。また、EU 地域内での医療製品の卸販売には、卸販売業者免許(WL, Wholesale Dealer's Licence)が必要となる。これらの免許の交付は、MHRA の査察標準部 (Inspection, Enforcement and Standards Division) の免許課 (Licence Section) が担当している。

## (4) 研究開発支援

### 1) イギリスにおける臨床試験

本項では細胞・組織加工医薬品等に限定せず、MHRA で扱う臨床試験申請の現状について概説する。イギリスを含む EU では日本と比べて臨床試験の実施拠点の整備が進んでおり、短期間に低コストで臨床試験を実施することができる。例えば、臨床研究における企業から医療機関への支払額は日本では患者一人当たり 267 万円であるのに対し、EU では 59 万円とされており、差は歴然としている (R&D Head Club の 2007 年の報告)

#### ①MHRA における臨床試験申請に関するデータ

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031)による国内の臨床試験の規制が開始されてから、イギリス国内で承

認された臨床試験は大体一定で、MHRA は年間約 1,200 件 (2008 年は 1,252 件) の臨床試験申請を承認しており、現在イギリス国内で進行中の臨床試験総数は約 3,000 件である。現在、MHRA は EU 加盟国の規制機関の中で最も多くの臨床試験申請を処理している。なお、臨床試験申請者のうち 75%が商業目的 (commercial)、25%が大学等による非営利目的/研究目的 (non-commercial) である。(ちなみに、SI 2004/1031 施行前は、大学等による臨床試験や第 1 相臨床試験は薬事規制の対象外であった。)

提出された臨床試験申請についてはすべて 30 日以内に一次審査を終了している。審査結果の内訳は、40-50%が「承認」、50-60%が「了承不可事由あり」(GNA, "Grounds for Non-Acceptance") となっている。一次審査で「了承不可事由あり」と判断された申請に関する二次審査は、一次審査申請時から起算して 60 日以内にすべて終了している。二次審査ではほとんどが承認されており、不承認との判断が出たものは二次審査に提出された申請のうち 1-2%である (ただし、一次審査後、既定の日数内に要求された追加資料の提出がなければ申請取り下げとみなされ、次回の申請は新規扱いになるという点、注意を要する)。

イギリスでは 2009 年 3 月から一括研究申請システム (IRAS, Integrated Research Application System <https://www.myresearchproject.org.uk/>) が採用され、MHRA および研究倫理委員会(REC)等への臨床試験申請の書類が一括してウェブ上で作成できるようになっている。

### ②イギリス臨床研究共同体 (UKCRC)

イギリスにおける臨床試験の公的支援組織の主要なものとしては、UKCRC(UK Clinical Research Collaboration, イギリス臨床研究共同体 <http://www.ukcrc.org/home/>) が挙げられる。UKCRC は公的資金による臨床試験を戦略的に推進するために 2004 年に発足した産官学および患者団体等から成る連携組織で、ウェルカム・トラストなどの UKCRC 参加基金が資金を投下してトランスレーショナル研究・早期臨床試験の実施施設の整備を行っている。イギリスの 4 地域 (イングランド、スコットランド、ウェールズ、北アイルランド) には地域ごとに疾患別の臨床研究ネットワークが構成されており、公的資金による臨床研究の実施を支援しているが、これらと UKCRC が共同してイギリス臨床研究ネットワーク (UKCRN, UK Clinical Research Network [http://www.ukcrn.org.uk/index/networks/uk\\_wide.html](http://www.ukcrn.org.uk/index/networks/uk_wide.html)) が組織されており、経験の共有・共同研究等により臨床試験の質の維持・向上が図られている。また UKCRN では、臨床研究の環境向上のために、規制およびガバナンスに関するアドバイス提供等による支援も行われている。UKCRN のネットワークは、公的資金による臨床研究のみでなく、商業目的の臨床研究も利用可能 (有料) である。

イギリスでは多くの CRO (Contract Research Organization, 臨床試験受託機関) が事業を展開しており、商業目的の臨床研究は CRO へ委託される場合が多いが、UKCRN は経験の少ない企業もしくは中小企業には有用と考えられている。

## (5) その他

### 1) ATMP 規制の例外規定の扱い

EU 加盟国内でヒト細胞・組織加工医療製品を EMA の中央審査による販売承認の枠外で使用する根拠としては、Regulation (EC) No 1394/2007 Article 28 によって Directive 2001/83/EC へ追加された Article 3(7)に基づく“Hospital Exemption”がある。

Hospital Exemption は、販売未承認の ATMP について、①非反復的に生産され、②同一加盟国内の、③単一の病院において、④特定の一名の患者に対して処方される、という条件を満たす場合には EMA の中央審査の対象とならないという規定である。2008 年 12 月から 2011 年 12 月(組織工学製品については 2012 年 12 月)までは ATMP に関する EMA 中央審査制度の移行期にあたり、期間内に EU 加盟国は、Hospital Exemption の規定を国内規制の中に盛り込むことになっている。イギリスでは MHRA が Hospital Exemption の規定に関する規制整備を担当しており、2009 年にそのドラフトガイダンス“Guidance on the UK's Arrangements under the Hospital Exemption Scheme”が公開されている。

Hospital Exemption を規定する「非反復的」(non-routine)という言葉の定義では、2つの点、すなわち①製造される複数の製品が「同一製品である」ということの意味と②製造のスケールならびに頻度を考慮する必要がある。

上記ドラフトガイダンスによれば、前者に関して MHRA は、自己由来原材料を用いた ATMP は、細胞が患者由来であり個々患者向けのオーダーメイド製品であるが、使用目的、製造工程ならびに最終製品の態様が同じであることから、同一製品と見なしている。

後者に関し、MHRA は、製造が「非反復的」であるかどうかを①製造者が製造する特定の製品の総数、②製造の間隔の規則性・頻度、および③製造方法が確立されるのに要した時間、を考慮して判断するとしている。

さらにイギリスで ATMP をヒトに投与する場合には、たとえ販売未承認であっても、Hospital Exemption に対応した製造者免許が必要で、医薬品製造基準である GMP (Good Manufacturing Practice) に従って製造され、また、承認済み ATMP と同様に、ファーマコビジランス (有害反応の記録および報告)を実施(GPvP, Good Pharmacovigilance Practice)すると同時に、30 年に及ぶ製品のトレーサビリティ確保等 (GDP, Good Distribution Practice)

が必要とされる。また、Hospital Exemption の枠組みにおける ATMP 製造者は免許によって製造許可されている製品分野ごとにバッチおよびユニットの内容と数を MHRA へ定期的に報告しなければならない。

## 2. 4章 独国 PEI

### (1) 規制等

#### 1) 担当組織と規制概要

##### ① 組織の概略

ドイツ連邦共和国（ドイツ）における医療製品は連邦保健省（Federal Ministry of Health）の管理下にあり、医療製品の中でもヒト用の血清、ワクチン、血液製剤、移植用骨髄、移植用組織、アレルゲン、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、異種細胞治療薬、組織工学製品、遺伝子組換え血液成分については連邦保健省の付属機関である Paul-Ehrlich-Institut (PEI) が管轄している。

##### ② 基本となる法律

ドイツ国内でのヒト細胞・組織の取扱いは、薬事法、移植法、輸血法および医薬品・原薬製造に関する国内規制に沿って行われている。ドイツ薬事法 (AMG) によれば、ヒトへの適用を目的としたヒト細胞・組織利用製品は加工様式で 2 つに分類され、工業生産的ないし新規の過程により加工されるものは医薬品 (Medicinal Product)、非工業生産的もしくは確立された過程により加工・適用されるものは組織調製品 (Tissue Preparation) として扱われる。ヒト細胞・組織加工した医薬品は更に EMA の先端医療医薬品 (ATMP; Advanced Therapy Medicinal Product) の定義に従い、体細胞治療薬と組織工学製品とに分類されている。組織調製品の例としては筋骨格組織（骨組織・大腿骨頭・軟部組織・腱・硬膜・脱細胞化皮膚）、心臓弁、造血系再構築を目的とした血液幹細胞（胎児・新生児・成人）、角膜などが挙げられる。

ヒト細胞・組織加工医療製品の製造・開発・販売にはそれぞれ、地域の規制当局および PEI による製造承認 (AMG 第 13 項)、地域の倫理委員会および PEI による臨床試験承認 (AMG 第 40・42 項) および EMA の中央審査による販売承認が必要となる。一方、組織調製品は地域の規制当局および PEI による組織調製承認 (AMG 第 20c 項) と PEI による販売承認 (AMG 第 21a 項) が必要となる

なお、一個人から同一人物に移植するために一回の外科的過程により採取された組織は、医療製品の範疇にも組織調製品の範疇にも含まれない。また、投与する医師の直接的かつ専門的な責任の下に製造される限りにおいては、ヒト細胞・組織を用いた医療製品でも薬事法の定める医療製品の範疇には含まれない (AMG 第 4a 項)。かつては自己間葉系幹細胞移植や自己臍頭移植のような自己由来製品を再生医療の目的で使用する場合についても、ドイツでは薬事法の

規制対象ではなかったが、EMA による ATMP の中央審査の開始に伴い、現在では規制の対象となっている。

遺伝子治療薬体細胞治療薬、組織工学製品は Regulation (EC) No.1394/2007 に基づき、他の EU 加盟国と同様、医薬品の一類型の「先端医療医薬品」(ATMP: advanced therapy medicinal products) として扱われる。ドイツで開発された ATMP の、ドイツ自身を含む EU 域内における販売承認 (Marketing Authorisation) も Regulation (EC) No.1394/2007 に基づいて欧州医薬品庁 (EMA; European Medicines Agency) の中央審査によって行われている。ドイツ国内での ATMP の製造者の承認 (Manufacturing Authorisation) は基本的には国内各地域の当局によって行われることになっているが、要請がある場合には PEI が行う。また臨床試験申請の審査は PEI によって実施されている。(図 15:

[http://www.pei.de/clin\\_101/nn\\_163326/SharedDocs/Downloads/EN/institut/organigramm-en,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/organigramm-en.pdf](http://www.pei.de/clin_101/nn_163326/SharedDocs/Downloads/EN/institut/organigramm-en,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/organigramm-en.pdf))。ATMP の品質・安全性・有効性に関する審査は PEI の医療バイオテクノロジー部 (Division of Medical Biotechnology) または血液製剤/輸血部 (Division of Hematology & Transfusion Medicine) を中心に、臨床試験、市販後調査、査察、生物統計、ウイルス安全性等の担当部署等が適宜共同することにより実施されている。PEI における審査に関して、PEI の職員に対する特別なトレーニングプログラムは無い。

### (2) 臨床試験制度

#### 1) ドイツにおける臨床試験制度

ドイツにおける ATMP の臨床試験申請の承認システムを概説すると、まず、申請者は臨床試験申請を国内規制当局 (ATMP の場合は PEI) と申請者の属する地域に存在する倫理委員会 (代表倫理委員会, Leading Ethics Committee) に提出して審査を請求する。多施設での臨床試験の場合には、共同研究施設のある各地域の倫理委員会 (地域倫理委員会, Local Ethics Committee) にも臨床試験申請の審査を請求する。代表倫理委員会は各地域倫理委員会と連携しながら審査結果を取りまとめた上で最終判断を下す。国内規制当局と代表倫理委員会とがともに承認の判断を下した場合に初めて申請者は臨床試験を開始することができる。また、各地域の規制当局は PEI から情報提供を受け進行中の臨床試験について査察を行う。

なお、ドイツでは臨床試験は実施する組織によって区別され、大学の医師等によるものは非商業向け臨床試験 (日本で言う臨床研究に概ね相当)、企業によ

るものは商業向け臨床試験（日本で言う治験に概ね相当）と呼ばれている。商業向けかどうかにかかわらず、新規医療製品の臨床試験を行う場合には国内規制当局の審査を受けなければならない。ただし、非商業向け臨床試験は商業向けよりも規制面での要求が緩くなる場合が多い。すなわち、非商業向け臨床試験申請では、例えばデータの例数が少なくても状況により許容される場合があるなど、量的な緩和がありうる。ただし、報告すべき事項を理由なく省略するような質的な緩和は許容されない。全体の臨床試験のうち、商業向けのは約80%、非商業向けのは約20%で、この比率は欧州全体でも大体同じである。

## 2) 臨床試験のフォローアップ

ATMPの臨床試験のフォローアップについてはEMAが定める細胞・組織加工医薬品ガイドライン（EMA/CHMP/410869/2006, EMA/CHMP/CPWP/83508/2009）に従ったものが求められる。臨床試験のフォローアップのデータについては、フォローアップ計画終了時から1年以内ないしは重篤な有害事象が発生した際に、試験を実施した者が国へ報告する必要がある。臨床試験のデータベース（EudraCT）はEMA・EU加盟国間で共有されている。

## (3) 事前相談・PEIによる審査

### 1) ATMPの臨床試験申請の審査

PEIにおけるATMPの臨床試験申請の審査は臨床試験ユニットを中心とし、市販後調査・査察・生物統計・ウイルス安全性等の一般部門と体細胞治療薬・組織工学製品・遺伝子治療薬等のATMP担当部門が適宜協力することにより実施されている。非商業向け、商業向けにかかわらず、臨床試験申請の審査はEMAのガイドライン（GTP、GMP、GCPなどのいわゆるGXP等）に従って行われる。臨床試験におけるGTP・GMPについては、EMA販売承認後のGTP・GMPと比較した場合、状況によってはデータの例数が少なくとも許容されるなどの量的緩和はありうるが、質的緩和は原則的にはない。また、審査におけるドイツ特有のガイドラインは存在しないが、初期用量設定や投与間隔の評価方法等は独自のものがある。なお、臨床試験申請の書類のボリュームは品目によるが、大体百から数百ページ程度。また、審査において外部専門家の意見を聴取し参考にすることは制度的に可能であるが、実際に聴取したケースは過去に1例で、大半はPEIのスタッフのみの審査となっている（外部専門家の規制に関する理解不足が主な理由だとのこと）。

申請はまず書類の不備の有無のチェックを受けたあと、品質、非臨床/毒性、

臨床の3つの観点から審査される、また生物統計やウイルス安全性の面からの審査も受ける。書類の不備や内容で承認不可の場合は申請者に差し戻され、申請者は修正を行う。この後に再審査に諮られ、臨床試験開始の可否が判断される。臨床試験申請の提出日から10日目までの間に書類の不備チェックが行われる。不備がある際には申請者へその旨の通知があり、申請者は通知から数えて14日以内に書類を整えて再提出しなければならない。ATMPの臨床試験の場合には再提出のあった書類については、PEIは90日以内（土日を含む）に審査を行う。ただし異種由来細胞治療薬については審査に費やす日数に制限はない。審査の結果、承認不可となった場合には、申請者は90日以内に臨床試験申請の修正を行うことができる。ATMPの修正版臨床試験申請については、PEIは提出から30日以内に承認の可否を判断する。なお、多くの場合臨床試験申請の提出の前に、通常は非公式な臨床試験事前相談が行われる。臨床試験事前相談の正確な総件数は不明だが、少なくとも過去4年間で400件程度とのことであった。臨床試験事前相談には回数・時間の制限はなく、手数料は面談時間の長さによるが、通常は1回につき1000-3000ユーロ程度。

### 2) 細胞・組織加工医薬品の臨床試験申請審査の実態

PEIで審査する生物製剤の臨床試験申請の総数は、2004年は25件、2005年は155件、2006年は183件、2007年は210件、2008年は214件、2009年は210件（12月9日現在）となっており、ここ数年は年間200件程度で推移している。PEIで審査した商業向け臨床試験申請の最終判断は2.2%が却下、96.2%が承認、1.6%が一部却下、非商業向け臨床試験の最終判断は7.5%が却下、89.7%が承認、2.7%が一部却下であった。過去5年間の細胞・組織加工製品（体細胞治療薬および組織工学製品）の臨床試験申請は49件（2009年12月現在）で、そのうち6件が却下、8件がオープン（最終判断未決定）、8件が条件付き承認、14件が承認、8件が取り下げ、5件が一部却下となっている。

なお、2004年8月から2009年9月までの間の細胞・組織加工製品の臨床試験申請（44件）のすべてにおいて、臨床試験申請が書類の不備による差し戻しと初回審査での問題指摘がなされている。これを初回審査での問題の所在を分野別に示すと、品質、前臨床、臨床、ウイルス安全性、統計の各分野で問題が指摘されたものはそれぞれ全体の82.2%、66.7%、77.8%、60.0%、64.4%となっている。

初回審査時間が90日以内と規定されているATMPについて、臨床試験申請審査の各ステップにかかる平均日数（と規定日数）を示すと、臨床試験申請の書類不備確認に8日（10日）、申請者による書類不備への対応に10日（14日）、初回審査に75日（90日）、初回審査結果への申請者の対応および対応後のPEI



の判断にそれぞれ 38 日 (90 日) および 19 日 (30 日) となっており、申請から PEI が最終的に結論を下すまでには平均 179 日かかっている。

### 3) イノベーション・オフィスによる開発支援

2009 年より PEI はマネージメント支援言語サービスユニット (ユニット L1) と言われる部署に、ATMP の開発推進を目的としたイノベーション・オフィス (Innovation Office) を設置している。イノベーション・オフィスは大学や臨床研究グループ、中小の企業および独立事業部門などの民間セクターを対象に、医療製品開発の非常に初期の研究段階 (製品分類、リスク分析の方法論、臨床試験前の相談) から国内製造承認、臨床試験申請や EMA への販売承認申請まで、ATMP の開発を包括的に支援することを目的としている。オフィス専属職員は 2009 年 12 月現在で 2 名。

イノベーション・オフィスの目的としては、1) 安全性・有効性評価を目的とした先進的な医療製品を開発するために規制の面から助言を行うこと (例えば相談に行くべき部署の紹介や書類の提出期限を教えるなど)、2) 品質や非臨床・臨床データに関する要件について科学的助言を行うこと (専門家 1 名あたりの手数料は 68 ユーロ/時間)、3) ドイツを拠点とした製薬企業に出来るだけ早期に医療製品の開発を支援すること、が挙げられている。また、イノベーション・オフィスの機能としては、1) 助言の一括窓口、2) 多方面の学問領域にわたる照会のコーディネート、3) 注意を要する助言に対する質問窓口、が挙げられており、ATMP を開発する者に対して問題の解決策をオールインワンで提供することが目標とされている。そのためには、さらなる支援を行うには EMA や、臨床試験のコーディネートセンター、医療品品質有効性研究所 (IQWiG)、ドイツ連邦ヘルスケア委員会 (GBA) との連携も視野に入れられている。

イノベーション・オフィスの行う規制の面からの助言は大きく分けて、1) 製品が ATMP として分類される手続きについての規制面からの助言、2) 申請手続きに関する助言 (国内での手続き・欧州向けの手続き)、3) さらに具体的な規則・ガイドラインに関する助言、に分類されている。また、科学的助言については、製品開発の非常に初期の研究段階、臨床試験申請の提出の段階や販売承認の段階などの各段階で行われ、国内臨床試験の前に事前に開発データをレビューし、臨床試験申請の準備を支援することも行う。申請ガイドとして ATMP に関する小冊子の作製や、様々な申請の鑄型となるような例の提示、開発者に対するフォローアップ・ワークショップの開催 (2010 年春開催予定) などを行う。

なお、イギリスとフランスも ATMP 開発に関して同様のイノベーション・オフィスを最近設置している。また、EMA にも新規医療製品開発の科学的側面・

規制面・法的側面についての非公式な相談窓口 (内容非公開・無料) としてイノベーション・タスク・フォースが存在する。

### (4) 研究開発支援

#### 1) ドイツにおける再生医療・臨床試験の支援体制

##### ① 再生医療支援センターとドイツ再生医療イニシアチブ

2006 年、ドイツ教育・研究省 (BMBF) は再生医療実用化推進のため、ベルリンとライプチヒにそれぞれベルリン再生医療センター (BCRT <http://bcrt.charite.de/>)、ライプチヒ再生医療トランスレーショナル研究センター (TRM-Leipzig <http://www.trm.uni-leipzig.de/html/en/index.php>) を開設した。それぞれのセンターは 2007 年から 2010 年までの間に 4 千万ユーロ (約 50 億円) の資金を獲得し、研究者が構想した治療コンセプトおよび若手研究者に対し、研究費の配分を行っている。ベルリンは臨床研究を担当し、ライプチヒは前臨床試験および技術・モデル開発を担当している。これらのセンターが目指すのは、①実験結果を科学的に評価し、基礎科学の発見を臨床応用へ結び付けること、②トランスレーショナル研究を進めるために必要な理念と技術を持った研究者の養成、③「トランスレーショナル・ギャップ」(基礎と臨床をつなぐ前臨床試験等の段階における停滞・資金不足) の解消、④研究施設間での協力・実用化戦略の共有、⑤長期持続可能な研究費提供・産業育成、の 5 点である。BCRT および TRM-Leipzig の、より具体的な研究分担を図 16 に示す。また、これらのセンターと企業・研究所・非営利団体等により、ドイツ再生医療イニシアチブ (RMIG <http://www.rmig.org/>) が組織されており、ドイツを再生医療実用化の拠点にするため、研究推進のあり方やトレーニング・若手育成、宣伝などのあり方に関する議論、規制面・技術面・倫理面における相談・支援、基礎研究の成果を臨床応用・製品化する道筋などに関して参加企業・団体・施設間で協力体制が取られている。ドイツ国内規制当局の PEI は RMIG のメンバーではないが、ワークショップ等での協力は行っている。

##### ② 臨床試験連携センター・ネットワーク (KKS ネットワーク)

再生医療・細胞治療に限らず、先端医療の実用化には、臨床試験の支援体制の充実が重要な要素となる。臨床試験連携センター (KKS, Koordinierungszentren für Klinische Studien) は、大学における臨床試験全般を支援し、質の高い患者本位の臨床研究を促すための組織であり、教育・研究省 (BMBF) からの資金提供の下、全国の大学に設置されている。KKS には様々

な専門家が属しておりその領域は、研究の計画およびデザイン、プロジェクトの管理およびコーディネーション、患者データ管理、モニタリング、研究補助、電子データの処理および管理、教育およびトレーニング等、多岐にわたる。情報技術 (IT)、臨床薬理学、薬理遺伝学 (薬物応答性の遺伝的差異)、ファーマコビジランス (有害反応監視)、創薬、医療経済学等の専門家を有している KKS もある。支援する臨床試験には研究目的のものも、企業が製品化を目的に開始するものも含まれており、多施設臨床試験を実施する際などには製薬企業・医療機器メーカーの連携先・窓口にもなっている。(古い統計ではあるが、2004 年における各 KKS の年間予算は平均 100 万ユーロ (現在の為替換算で約 1 億 2 千万円) で、約 20 名の職員により一度に 27 件の臨床試験 (うち 45% が企業主導の臨床試験) を並行して扱っていたという実績がある。)

また、大学・病院・企業の研究者に対して、地域レベル・全国レベルで幅広い支援を提供することを目的に、BMBF の資金の下、ドイツ国内 16 か所 (3 か所の準メンバーを含む) の KKS によって臨床試験連携センター・ネットワーク (KKS ネットワーク、<http://www.kks-netzwerk.de/index.en.html>) が組織され、高い透明性を保ちながら患者本位の新薬開発・新規治療法開発を支援するための基盤として機能している。KKS ネットワーク全体の総職員数は約 500 名 (2009 年現在)。ネットワークはプロジェクト単位で共同して活動 (多施設臨床試験など) すると同時に、①品質マネージメント、②試験/患者データマネージメント、③教育・トレーニングの課題別にワーキンググループを構成し、臨床試験の質の向上を目指した KKS 間の統一基準作りを行っている。

## 2. 5 章 仏国 AFSSAPS

### (1) 規制等

#### 1) 担当組織と規制概要

##### ① AFSSAPS

フランス国内では保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) が規制を担当している。EU においては、すべての ATMP は製品毎の承認が必要で、ATMP の販売承認は EMA による中央審査による。したがって ATMP については、AFSSAPS は主に製品の安全性監視・製造施設および臨床試験に関する審査・監視を行う。

フランスの国民の保健衛生は、国家衛生安全委員会 (DGS) を中心としたシステムを通じて確保することになっている。国家衛生安全委員会は厚生大臣を長とし、関連機関の長から構成され、その時々々の衛生上の問題の分析、リスク評価、危機への対処の決定等を行うと同時に、衛生システムの改善策に関する考え方をまとめ、諸機関の間で認識を共有すること任務とする。AFSSAPS は厚生大臣の責任の下に設置されている機関であり、国家保健安全委員会の一翼を担っている。AFSSAPS は 1998 年に制定されたヒト向け保健製品のモニタリングと管理に関する法律により設置が定められ、1999 年より組織として稼働している。

AFSSAPS の第一の任務は、「保健製品」の審査、監視、監督である。ここでいう「保健製品」には医薬品および血液製剤、器官・組織および細胞、遺伝子治療および細胞治療製品、医療機器および体外診断機器、医薬品向け生物由来原料、化粧品および衛生用品が含まれる。そのほかの任務としては、科学的情報を収集・管理し、一般国民および専門家に対して公開すること、および保健製品の監視体制の確保と調整を行い、公衆衛生上のリスク発生時には警告を発することが挙げられる。

AFSSAPS はパリ郊外のサンドニにある本部とリヨンおよびモンペリエの研究所の計 3 か所の施設から成る。全体の専門職員数は約 1 千人で、のべ 2 千人以上の専門家が委員会やワークグループに参加している。2009 年の予算は 1 億 960 万ユーロ (約 134 億円) である。

AFSSAPS の組織構成は図 17 の通り、この中で医薬品・生物製剤審査局 (Medical and Biological Products Evaluation Directorate) にある生物製剤審査部 (Biological Products Evaluation Department) が ATMP を担当している。AFSSAPS では内部の専門家による審査・評価の他に、外部専門家による審査・評価が行われている。外部専門家は AFSSAPS 内の委員会、専門家グループ、およびワーキンググループに参加している (表 4)。

表4 AFSSAPS への外部専門家の参加

|           |   |
|-----------|---|
| 委員会       | 販売承認委員会<br>医薬品安全性監視委員会<br>麻薬・向精神薬委員会<br>医療機器安全監視委員会<br>化粧品委員会<br>薬局方委員会<br>医療製品宣伝規制・適正使用委員会<br>健康製品・健康機器・健康法宣伝管理委員会<br>遺伝子・細胞治療委員会<br>医療機器・体外診断薬委員会 |
| 調査会       | 臨床薬理学調査会<br>小児医学調査会<br>保健製品適正使用評価推進調査会  |
| 専門家グループ   | 生物医学研究関連専門家グループ<br>(4グループ：医薬、医療機器、遺伝子治療、細胞治療)<br>医薬品ウイルス安全性専門家グループ<br>輸血用血液製品評価専門家グループ<br>殺虫剤等評価専門家グループ<br>化粧品専門家グループ<br>日焼け止め製品専門家グループ             |
| ワーキンググループ | 20グループ(化粧品他具体的なトピックに関連したもの)   |

②細胞・組織利用製品の分類

フランスにおける細胞治療の定義は、一定の加工をされた細胞(生きた体細胞)を診断・予防または治療の目的でヒトに投与することとされる。使用される細胞の起源としては自己由来、同種由来、異種由来のものが想定されている。細胞種別には例えば、1) 血液腫瘍や自己免疫疾患に使用する造血幹細胞、2) がん免疫療法・感染症・同種反応制御に使用する免疫担当細胞、3) 再生医療に使用する線維芽細胞・角質細胞・軟骨細胞・内皮細胞・筋芽細胞・間葉系幹細胞、4) 神経変性疾患治療用の神経細胞、ならびに 5) 肝細胞・ランゲルハンス島などの代謝機能のある細胞などが想定されている。

フランスにおいては、生細胞・生組織を利用した製品は2つの範疇に分類される。1つは営利企業が工業的に製造する先端医療医薬品(ATMP, advanced

therapy medicinal product)、もうひとつは公的機関・非営利団体が非工業的に製造する細胞治療用調製細胞(CTP, cell therapy preparation)である。なお、加工が施されない場合は「組織」として扱われる。ATMP であるためには製品中の細胞・組織が培養などの「本質的な加工(substantial manipulation)」を施されていることが要件であるが、CTP であるためには加工の程度は問われない。CTP の例としては、自己造血幹細胞・前駆細胞、同種幹細胞・前駆細胞、T細胞除去済同種造血幹細胞・前駆細胞、自己血管内皮前駆細胞などが挙げられる。また、CTP の製造は主にフランス血液機構(EFS, Etablissement Francis du Sang)が行っており、その他には公立の大学病院や私立非営利病院、がん研究センターなどが製造を行っている。

ATMP の流通のためには EC (EMA) の販売承認取得が必要であり、CTP はフランス法 1996 に従って製造施設・製品に関する承認取得が必要である。ATMP のみならず、非営利団体が非工業的に製造する CTP の臨床試験を実施する際にも政府の承認が必要となる。なお、組織バンクが業務遂行するためには登録および AFSSAPS の認可が必要となる。移植用の骨髄を採取するための医療施設も認可が必要となる。

細胞・組織を利用した製品のフランスにおける承認に関する規制をまとめると表5 のようになる。またフランスでの実際の細胞・組織を利用した製品の臨床試験の例は表6 の通り多岐にわたっている。

表5 フランスにおける再生医療・細胞治療用の細胞・組織利用製品の規制

|  |         |   |
|--|---------|---|
| 営利企業が工業的に製造する先端医療医薬品(ATMP)(体細胞治療医薬品(sCTP)および組織工学製品(TEP)) | 販売承認    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● EMA での中央審査</li> <li>● 医薬品安全性監視・リスクマネジメントシステム・トレーサビリティ</li> <li>● 製造施設の承認(AFSSAPS)</li> </ul> |
|  | 臨床試験の承認 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 倫理委員会(CPP)とAFSSAPSによる審査</li> <li>● バイオ医薬品安全性監視</li> <li>● 製造施設の承認(AFSSAPS)</li> </ul>        |
| 公的機関・非営利団体が非工業的に製造する細胞治療用調製細胞(CTP)                       | 国内実施承認  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● フランス独自の製品承認(French Law 1996)</li> <li>● バイオ医薬品安全性監視</li> <li>● 製造施設の承認(AFSSAPS)</li> </ul>   |
|  | 臨床試験の承認 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 倫理委員会(CPP)とAFSSAPSによる審査</li> <li>● バイオ医薬品安全性監視</li> <li>● 製造施設の承認(AFSSAPS)</li> </ul>        |

表6 フランスにおける細胞治療・再生医療の臨床試験の例

|                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 造血幹細胞                             | 血液疾患：悪性リンパ腫、白血病<br>心筋形成術、下肢梗塞性疾患 |
| 免疫細胞（マクロファージ、樹状細胞、<br>デキソゾーム、T細胞） | 各種の癌や感染症への免疫療法                   |
| 軟骨細胞                              | 関節軟骨損傷                           |
| 表皮細胞・繊維芽細胞                        | 梗塞性潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、<br>熱傷            |
| 神経細胞                              | パーキンソン病、ハンチントン病                  |
| 筋様細胞                              | 重度心筋梗塞治療                         |
| 膵臓細胞                              | 糖尿病                              |

### ③ AFSSAPS 生物製剤審査部の対象

AFSSAPS の生物製剤審査部の構成を図 18 に示す。生物製剤審査部が対象とするものとしては以下のものが挙げられる。

- 1) 生物薬品（組み換えタンパク質、血液製剤、抗血清、ワクチン、アレルゲン、その他の生物由来医薬品等（ヘパリンなど）の品質関連事項
- 2) ATMP の臨床試験における品質・安全性・有効性関連事項
- 3) 非営利団体によって製造される細胞治療用調製細胞（CTP）、および付随的製品（後述）の品質・有効性・安全性関連事項
- 4) 不安定血液製品（輸血に使用される赤血球、血小板、顆粒球等）の品質・有効性・安全性関連事項
- 5) ウイルス安全性（AFSSAPS の管轄下にあるすべての製品が対象）

生物製剤審査部はこれらの製品の分類に基づき細分化されている。上記 1) の生物薬品については、8.5 人体制、上記 2) および 3) については 7 人体制（このうちバイオ医薬品安全監視（後述）担当者が 1 名）、4) については 7 人体制（このうち血液安全性監視（後述）担当者が 5 名）、5) については 4.5 人体制となっている。

### ④ AFSSAPS 生物製剤審査部の業務

上記の製品について、生物製剤審査部は以下のような活動を行う。

- 1) 書面評価
  - ① 臨床試験、販売承認（国内審査、中央審査、相互認証といった様式に関わらずに関与）
  - ② 科学的ガイダンス（国内申請者向けおよび EMA を通じて）

- 2) 欧州のネットワークとの共同による監視（血液安全性監視、バイオ医薬品安全監視）
- 3) 国内申請者向けおよび EMA を通じた科学面でのアドバイスと規制面でのアドバイス
- 4) 革新的製品（ATMP や細胞治療製剤など）の開発の支援
- 5) 製品に影響する新興感染性因子（SARS、デング熱、チクングニヤ熱、西ナイル熱ウイルス）の科学的調査、および新興感染性因子に関する主要な公衆衛生面での意見についての科学的報告（例えばクロイツフェルトヤコブ病に関する基準の更新など）
- 6) 規制の枠組みへの積極的関与

生物製剤審査部の活動は国内だけでなく、EMA の各種ワーキングパーティ（生物製剤 WP、先進医療委員会（CAT）、遺伝子治療 WP、細胞治療 WP）への参加、EC でのディレクティブおよびレギュレーション等の作成、および ICH 等国際的な場での活動を行っている。（ディレクティブ（Directive）とは、EU 加盟国が趣旨・目的を考慮し、所定の期間内に国内法を整備する必要がある「指令」、レギュレーション（Regulation）とは、各加盟国の法令を統一するために制定され、加盟国内で直接、適用される「規制」のことを指す。）

## (2) 臨床試験制度

### 1) IMPD（医療製品試験申請書）審査

フランスでは、ATMP であるか CTP であるかに拘わらず、反復使用を意図する場合には IMPD（医療製品試験申請書、Investigational Medicinal Product Dossier）の審査・承認を受け、臨床試験を実施しなければならない。IMPD は、地域の倫理委員会（CPP）からの承認を得ると同時に、AFSSAPS で 1) 製造施設、2) 品質データ、3) 非臨床試験データ、4) 臨床試験プロトコルに関する審査を受け、承認を受けなければならない。なお、審査の基準には ATMP か CTP か、または営利企業か公的機関・非営利団体か、という製品・申請者の属性による区別はない。すなわち、いずれの場合も GMP、GLP、GCP 準拠が重要とされる。

ATMP および CTP の IMPD については、AFSSAPS 生物製剤審査部は独自に審査すると同時に AFSSAPS 内外の専門家グループ（約 20 名、会議は 1 ヶ月に 1 度開催）に意見を求め、これと生物製剤審査部の意見と合わせて AFSSAPS 所長が判断を下す。申請があつてから地域の倫理委員会（CPP）が結論を出すまでの期間、および AFSSAPS 所長が判断を下すまでの期間はそれぞれ 35 日

内、90日以内（差し戻しがある場合は180日以内）である。

IMPDIに必要な品質データとしては、出発原料その他の原材料、製造／調製工程・ウイルス安全性・最終製品の品質管理が求められ、非臨床データとしてはProof-of-concept（作用機序、実現可能性、安全性）が必要となる。また、臨床試験プロトコールに加えて関連する過去の臨床試験データも求められる。

細胞治療の臨床試験の実績（1996年以降）は表7の通り。フランスでは、1996年から260件の治験が申請されており、その8割は病院などの公的機関から出されたものであり、いわゆる癌治療におけるミニ移植などが含まれる。また約半数が造血幹細胞を用いた治療である。

表7 再生医療・細胞治療の臨床試験の概要（1996年～2009年）

|        |  |
|--------|--|
| 臨床試験数  | 260件<br>(2008年だけで27件の新規申請と46件の修正申請)        |
| 申請者    | 80% 公的機関（病院）<br>20% その他：製薬企業およびバイオテクノロジー企業 |
| 細胞のタイプ | 45% 造血幹細胞<br>60% 血液細胞<br>70% 自己由来細胞        |

### (3) 事前相談・AFSSAPSによるその他の審査

#### 1) AFSSAPSの相談制度

細胞・組織を利用した製品の開発を支援する目的で、AFSSAPSは開発者との相談制度を設け、科学的見地からのアドバイスを提供している。相談は、製品開発のどの段階でも構わず、開発者の要請に基づいてセッティングされる。相談相手はAFSSAPS内の審査員および関連分野の外部専門家が選ばれ、大きく分ければ、

- 1) 生物学的な質問（バイオアッセイ、特性など）
  - 2) 製造工程
  - 3) 品質管理
  - 4) ウイルス安全性
  - 5) 臨床試験プロトコール（除外・選択基準、一次・二次エンドポイント）
- などが議論される。特に、細胞・組織を利用した製品に関する相談として多いのは、
- 1) 製品の分類（医療機器か医薬品かATMPか）

- 2) 品質（製造工程とその開発・評価についての質問が多い）
- 3) 細胞の起源によるウイルス安全性の差\*（自己由来、同種由来、異種由来）
- 4) 前臨床開発（製品やその構成要素の試験を実施する際の適切な動物モデル）
- 5) 臨床試験（プロトコール、エンドポイント）

が挙げられる。AFSSAPSでは月に数回の割合で相談がある。

なお、相談は無料で行われている。

\*注：自己由来、同種由来の差については、EMA(EMA)のガイドラインCPMP/BWP/41450/98を参照。

#### 2) 組織利用製品の審査

##### ① 申請審査等

フランスでは営利企業が製造するATMPであれ公的機関・非営利団体が製造するCTPであれ、臨床試験が終了し結論が得られ、かつ製品および製造工程がしっかりと確立した段階で製造・販売ないし使用に関し、EMAあるいはAFSSAPSの承認が必要となる。営利企業が製造するATMPの販売承認は、Directive 2001/83/EC、2003/63/EC、およびRegulation 1394/2007/ECに従い、EMAによる中央審査を通じて行われるが、これらの品目についてもAFSSAPS生物製剤審査部は品質に関するチェックを行い、申請者の求めに応じて助言を行っている。一方、公的機関・非営利団体が製造するCTPについては、Directive 2004/23/EC、2006/17/EC、および2006/86/ECに従い、品目毎にAFSSAPS生物製剤審査部が製造施設・使用等の審査を行い、承認の可否を判断している。CTPは、臨床試験、製品、製造施設の全てが国内だけの承認である。さらに、これらの製品では、医薬品安全性監視（pharmacovigilance（後述））に代わって、バイオ医薬品安全性監視（biovigilance（後述））が患者のフォローアップを含めて実施されている。

なお、輸血用血液製品（輸血に使用される赤血球、血小板、顆粒球等）については、Directive 2002/98/ECに従った国内法規に基づき、AFSSAPS生物製剤審査部が承認申請の審査を行っている。

##### ② 付随的製品（Ancillary Products）

臓器、細胞、組織または胚の加工（人工授精を含む）、貯蔵、輸送時にこれらと接触する製品は付随的製品と呼ばれる（Art L.1261-1）。例えば培地や増殖因子もこれに該当する。フランスでは1998年の法律（n°98-535）により保健製品とみなされており、販売承認が必要であり、製造時にはGMP準拠が必要である。

医薬品・医療機器またはフランスにおける付随的治療製品（PTA, Produits

Thérapeutiques Anneses) としての薬事承認を受けた製品は ATMP ないし CTP の付随的製品として使用可能である。そうでない製品については、欧州薬局方(あるいは他の薬局方) 条文に従うと同時にウイルス安全性要件を満たさなければならない。対応する薬局方条文が存在しない場合には、品質およびウイルス安全性を保証するために必要十分な情報(製造工程、恒常性、品質管理、保存等)を IMPD に盛り込まなければならない。

### ③ ウイルス安全性の考え方

他の諸国と同様にフランスでも、細胞・組織利用製品(ATMP および CTP)の安全性で最も重要なのはウイルス等の感染性因子に対する安全性確保とされている。一般に医薬品等のウイルス安全性には3つの因子、すなわち:

- 1) 出発原料および他の原材料(付随的製品)
- 2) 製造工程におけるウイルスの除去/不活性化効率
- 3) 製造工程におけるウイルス学的管理(混入防止等)

があり、製品のタイプにより各因子の重みづけが異なってくる。ATMP および CTP の場合には、2)に挙げられた「ウイルスの除去/不活性化効率」が著しく困難であり、1)に関係するドナー選択、付随的製品の適格性および3)の工程管理が重視される。この点も他の諸国と同様である。ただし、ドナー選択における実施すべきウイルス試験等ではいくつか異なる要求が出されている。たとえば、試験すべきウイルスとしてはパルボウイルス B19 が記載されていないが、その理由として多くの成人がウイルス抗体を持っていることなどが挙げられている。また、ウイルスの血清学的検査に加えて核酸増幅検査(NAT)の実施を必ずしも求めているわけではない。

一方、我が国では、自己由来の製品については必ずしもウイルス試験を求めるわけではないが、フランスでは、加工或いは長期保存する場合には、同種と同様のウイルス適格性に関する試験を実施するように求めている。これは、保存や製造工程でのクロスコンタミネーション等を考慮しての規制である。

また、最終製品での感染性因子の否定試験について、結果が得られるまで時間を要し、多くの場合に投与後に結果が得られることになる。PCR 等のより迅速な方法の活用も考えられるが、試験法のバリデーションが必要となる。このような新たな試験法の採用に関しては、EMA のガイドライン CHMP/410869/2006 (および CPMP/BWP/268/95) に注意点が示されている。

## (4) 研究開発支援

再生医療・細胞治療の領域に限ったことではないが、フランスにおいては臨床試験体制が良く整えられている。バイオビジュランス制度や CTP に対する ATMP と違わない内容の規制など、EU の中でも厳しい規制がかけられているフランスにおいて、再生医療・細胞治療の臨床試験が進む背景として、その体制の充実が挙げられる。

フランス国内の臨床試験全般の主要な役割を担うのは、全国の29の大学病院(CHU, Centres Hospitaliers Universitaires, 公的研究施設)および20のがん研究所(CLCC, Centre de Lutte Contre le Cancer, 私立非営利研究施設)である。後述の国内の臨床試験センター(CIC, Centre d'Investigation Clinique)および臨床試験ユニット(UEC, Unité d'Essais Cliniques)のほとんどはこれらの施設によって構成されている。厚生省(DGS, Direction Générale de la Santé)が「臨床研究適正化プログラム(PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique)」を通じ、これらの臨床試験に対する公的資金の供給源となっている(具体額は後述)。その他、寄付金と製薬企業が大きな資金供給源となっている。政府機関としては、国立保健医学研究所(INSERM)が基礎・臨床の生物医学研究に関与し、また国立エイズ・ウイルス性肝炎研究機関(ANRS)がエイズと肝炎の研究に関与している。これらの他に、特にがん、エイズおよび心血管疾病の領域では研究者の相互協力グループが大きな役割を担っている。

フランスにおける臨床試験支援体制の2つの大きな柱としてはCIC ネットワークとUEC ネットワークが挙げられる。CIC ネットワークは、実験医学および医薬品の開発初期のステップに関与する、各病院に設置された臨床試験センター(CIC)によるネットワークである。UEC は、無作為臨床試験や疫学に焦点を当てた臨床試験の方法論、生物統計学、データマネージメントの基盤となっている。

CIC は国立保健医学研究所(INSERM)との提携により大学病院内に設置される。臨床研究のうち特に開発初期のトランスレーショナル研究をGCPに従って実施する組織で、臨床試験のチーム・施設から構成される。CIC はGCP 監査の他に、臨床プロトコール・安全性試験・規制・研究費等に関する相談、被験者の登録等の支援を行う。CIC 間のネットワークは2003年に公式に樹立されており、CIC 間の協力、交流、臨床試験の品質・効率の最適化を促進し、ネットワーク内の研究トピックおよび戦略を創出するために機能している。

UEC は無作為臨床試験を支援するための組織で、1990年代に公的研究支援による臨床研究が活発になるとともに、試験実施施設に設置されるようになって

た。UECは、疫学者（医師）、生物統計学者、データマネージャー、コンピューター専門家、プロジェクトマネージャー、研究モニターなどから構成され、臨床試験の実施方法の助言、データマネジメント、データモニタリング、データの解析と品質管理等について、それぞれの専門家が臨床試験をサポートする。UECは第1・2相の臨床試験にも関わる場合がある他、診断評価・予後評価・遺伝学的／薬物応答性評価、生活の質（Quality of Life）やコスト等の評価にも関与している。2002年には、全国的あるいは欧州全域での協力体制を整える目的でUECがネットワーク化されている。ネットワークには全国がん研究所連盟（FNCLCC, Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer）やパリ公立病院支援機構（AP-HP, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris）など、多くのUECを持つ公的研究施設が参加し、幅広い疾患を対象に、全国レベルあるいは国際レベルでの協力体制が展開されている。具体的な協力の例としては、UECネットワークでは1) SOP（手順書）の共有、2) 試験の品質基準の共有、3) データマネジメントのツール・技術・実施方法の共有、4) トレーニング・教育、5) 全国レベルの臨床試験での協力、6) ヨーロッパ域内のネットワークとの連携・ハーモナイゼーションが挙げられる。

（参考：フランスにおける臨床試験のための公的研究費）

先述の通り、フランスにおける公的資金による臨床試験プロジェクトでは、資金は厚生省が PHRC（臨床研究適正化プログラム）を通じて供給するものが大半である。臨床試験プロジェクトへの資金は4千万～4千5百万ユーロ／年（約50億円～56億円／年）であり、プロジェクトの評価は国レベルと地域レベルで行われる。国レベルの募集では、毎年選定されたトピックについての多施設プロジェクトが選ばれる（総事業費の60%、年間110件ほど、平均25万ユーロ（約3千万円））。地域レベルの募集では各種分野（エイズと肝炎はANRSの予算でカバーするため除外）の小プロジェクトが選ばれる（総事業費の40%、年間240件ほど、平均7万ユーロ（約9百万円））。その他にはINSERM、高等教育研究省、産業省、公共医療保険システム（CRAM）からの研究費、院内の研究費（1万5千ユーロ（約190万円））がある。通常、臨床研究プロジェクトの研究費は賃金や活動費をカバーしているが、物品費用には使用できない。物品費用は別途公的研究費を取得する必要がある。

## (5) その他

### 1) バイオ医薬品安全性監視

製薬企業等が製造する再生医療・細胞治療用のATMPは、承認後に通常の医

薬品安全性監視が適用されるが、治験中や非営利団体等が製造するCTPについては、医薬品安全性監視が適用されないために、2003年12月からバイオ医薬品安全性監視（biovigilance）制度が適用されている。バイオ医薬品安全性監視は、既存の医薬品安全性監視でサーチできない、承認前の細胞・組織利用製品（ATMPおよびCTP）についての薬事監視制度である。

バイオ医薬品安全性監視では、細胞治療薬ばかりでなく臓器移植やヒト由来製品を用いた医療機器等も含まれる。また、対象とするのは患者ばかりでなく、ドナーも含めている。これは、例えば、ドナーから造血幹細胞を採取するためにG-CSFを投与する場合など、そのような細胞・組織利用製品の製造に関連する一連の行為による安全性に対する有害事象を捉えようとするためである。バイオ医薬品安全性監視では、治療後のフォローアップや治験に使用したサンプルの保存（10年）などについて規定している。また、治療に用いた細胞のみならず血清や種々の添加剤等も監視の対象とされている。

監視については、治療に当たる医療従事者等に義務が課されており、また、製造企業は得られた情報を直接AFSSAPSに報告する義務がある。この医療従事者には、医師、看護師、薬剤師以外にも多岐にわたる職種の間が組み込まれている。

なお、血液および血液製剤の安全性に関する監視制度は血液安全性監視（hemovigilance）と呼ばれる。

## 参考文献

### (1) 米国 FDA

- 1) 厚生労働科学研究補助金 厚生労働科学特別研究事業「細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成等に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者: 早川堯夫)
- 2) 安積織衛, 川上裕, 小野俊介「日米の新医薬品の承認審査に関する比較」*医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ* 2005; 25: 1-96.
- 3) 石居昭夫「FDA の承認審査プロセス—医療機器の知識」*薬事日報社* (2008)
- 4) Reed W, et al. Production Assistance for Cellular Therapies (PACT): four-year experience from the United States National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) contract research program in cell and tissue therapies. *Transfusion*. 2009;49:786-96.
- 5) 平成 20 年 5 月 23 日 文部科学省 科学技術・学術審議会 ライフサイエンス委員会 幹細胞・再生医学戦略作業部会 (第 3 回) 資料「米国における幹細胞研究に対する支援状況について」  
<http://www.lifescience.mext.go.jp/download/sr3/sr3-3.pdf>

### (2) 欧州 EMA (EMEA)

- 6) Committee for Advanced Therapies (CAT). Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Mar;9(3):195-201.

### (3) 英国 MHRA

- 7) Ian Rees "Regulating stem cell therapies for clinical application" (Cellular Therapies Meeting, Scottish Stem Cell Network, 24 March 2009, [http://www.sscn.co.uk/Item.aspx?dept\\_id=139&item\\_id=191](http://www.sscn.co.uk/Item.aspx?dept_id=139&item_id=191))
- 8) Sir Philip Hampton "Reducing administrative burdens: effective inspection and enforcement" (<http://www.hm-treasury.gov.uk/d/bud05hamptonv1.pdf>)
- 9) Policy statement on the relationship between the Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) Regulation and the Quality and Safety Regulations (HTA, 19 March 2008, [http://www.hta.gov.uk/db/documents/Joint\\_Policy\\_Statement\\_on\\_Advanced\\_Therapy\\_Medicinal\\_Products\\_v0\\_7.pdf](http://www.hta.gov.uk/db/documents/Joint_Policy_Statement_on_Advanced_Therapy_Medicinal_Products_v0_7.pdf))
- 10) Draft Guidance on the UK's Arrangements under the Hospital Exemption Scheme (MHRA, 15 July 2009, [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON)

065623&RevisionSelectionMethod=Latest)

- 11) [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON051879&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON051879&RevisionSelectionMethod=Latest)
- 12) 厚生労働省医政局 研究開発振興課治験推進室「治験・臨床試験の生産性向上に向けて—行政の取組—」(日本 CRO 協会第 3 回大阪シンポジウム 2007 年 10 月, [www.jcroa.gr.jp/seminar/img/20071016/sympo0710\\_1.pdf](http://www.jcroa.gr.jp/seminar/img/20071016/sympo0710_1.pdf))
- 13) ジェトロ・ロンドン・センター「英国バイオ医薬産業インフラの強みに関する調査」調査報告書 (2009 年 3 月, [http://www.jetro.go.jp/file/report/07000139/england\\_bio.pdf](http://www.jetro.go.jp/file/report/07000139/england_bio.pdf))

### (4) 独国 PEI

- 14) [http://www.pei.de/cin\\_101/nn\\_163326/SharedDocs/Downloads/EN/institut/organigramm-en.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/organigramm-en.pdf](http://www.pei.de/cin_101/nn_163326/SharedDocs/Downloads/EN/institut/organigramm-en.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/organigramm-en.pdf)
- 15) The Berlin-Leipzig Model  
[http://www.fona.de/pdf/forum/2007/A\\_6\\_06\\_Braun\\_presentation\\_L2L\\_2007.pdf](http://www.fona.de/pdf/forum/2007/A_6_06_Braun_presentation_L2L_2007.pdf)
- 16) Ohman C, Löffler M, Bruns I, Seibert-Grafe M. Infrastructures and framework for the conduct of clinical trials in Germany. A review of the status quo in preparation for a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) (9.12.2004)  
[http://www.leukemia-net.org/content/international\\_trials/basic\\_information/e7693/infoboxContent7694/ECRIN\\_Germany\\_Reportonindependentreviewboard.pdf](http://www.leukemia-net.org/content/international_trials/basic_information/e7693/infoboxContent7694/ECRIN_Germany_Reportonindependentreviewboard.pdf)

### (5) 仏国 AFSSAPS

- 17) 厚生労働科学研究補助金 厚生労働科学特別研究事業「細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成等に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 (主任研究者: 早川堯夫)
- 18) 袴塚康治. ヨーロッパにおける動向ならびに規制 「再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性」(大串始監修, シーエムシー出版, 2007) pp. 313-332.
- 19) Demotes-Mainard J, Chêne G, Libersa C, Pignon JP. Clinical research infrastructures and networks in France: report on the French ECRIN workshop. *Therapie*. 2005 Mar-Apr;60(2):183-99.



## 謝辞

本調査の遂行に多大なる御協力をいただきました、早川堯夫教授（近畿大学薬学総合研究所所長）及び鈴木和博部長（国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部）に深く感謝いたします。

本調査において、温かい歓迎と丁寧な御対応、ならびに多くの経験に基づいた貴重な御指導を下さいました各規制当局の職員・関係者の皆様方に、この場を借りて改めて深く御礼申し上げます。

## 図

| 日本  | 米国                | 欧州                |       |         |        |
|---|-------------------|-------------------|-------|---------|--------|
| 本省審査管理課(33)、安全対策課(27)<br>総合機構(PMDA)審査部門(277)<br>及び安全対策部門(39) [2008.4] | 食品医薬品庁<br>(FDA)   | 欧州医薬品庁(EMA)       |       |         |        |
|   |                   | 約440人 [2007]      |       |         |        |
| 審査関係 310人→483人(増員後)   | 約2,900人<br>[2008] | 主なEU加盟規制当局 [2006] |       |         |        |
| 安全対策関係 66人  |                   | 英国                | フランス  | ドイツ     | スウェーデン |
|   |                   | 約700人             | 約900人 | 約1,100人 | 約400人  |

※ 日本における審査関係とは、医薬品、医療機器等の承認審査、治験相談及び申請資料の信頼性調査であり、人員は、本省審査管理課及び(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査部門の合計である。安全対策関係とは、医薬品、医療機器等の市販後安全対策であり、人員は本省安全対策課及びPMDAの安全対策部門の合計である。

※ PMDAについては、2007年度から3か年で新医薬品の審査人員を236人増員するものとしている。

※ 米国FDAの人数は本庁(ワシントンDC)の人員である。なお、多くの担当官が審査、安全対策及び研究を兼ねており、その内訳の算出は困難。

※ 欧州の医薬品の審査・安全対策において、EMAは加盟国の実務的な支援の下に審査・安全対策の調整、措置の勧告等の機能を果たす。

1. 欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP: EU加盟国の専門家が委員)において、品目毎に担当加盟国(主に英国、フランス、ドイツ、スウェーデン)を指名し、その国の委員が中心となり審査を行う。CHMPの審査結果に基づき、EMAが承認の可否を判断。その結果を踏まえ、欧州委員会がEU域内の流通を承認。
2. EMAは加盟国共有の副作用情報データベース(Eudravigilance)を提供するとともに、EMAの医薬品委員会(CHMP)において審査同様(担当加盟国の委員が中心となり、評価を行う。EMAは安全対策を加盟国に勧告するが、具体的な措置は、加盟国の事情に応じ各加盟国の規制当局が実施。

図1 医薬品・医療機器規制当局の審査・安全対策関係人員の国際比較  
(出典：平成21年2月27日 厚生労働省 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会(第10回)資料)

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION  
CENTER FOR BIOLOGICAL EVALUATION AND RESEARCH

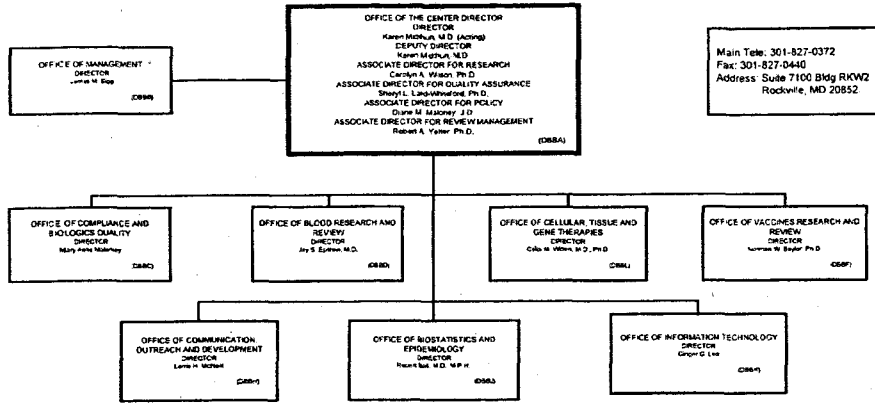
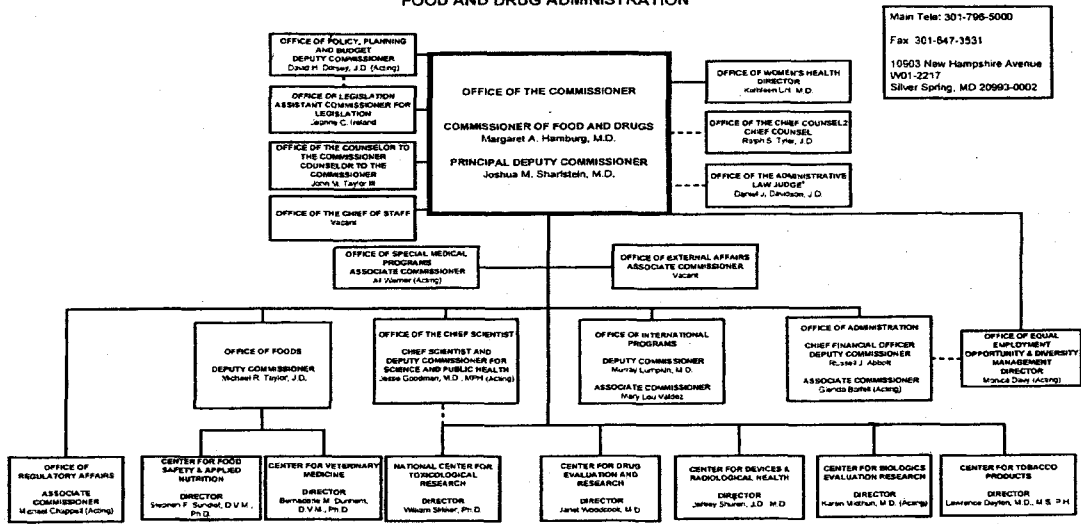


図 3 CBER の組織図 (2010 年 1 月現在)

*W. H. ...* 1/25/10  
Approved by the FDA Reorganization Coordinator and  
Principal Delegation Control Officer

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION



<sup>1</sup> Reports Directly to the Secretary, HHS  
<sup>2</sup> Reports to the General Counsel of the HHS, advises the Commissioner of Food and Drugs

*W. H. ...* January 25, 2010  
Approved by the FDA Reorganization Coordinator  
and Principal Delegation Control Officer

図 2 FDA の組織図 (2010 年 1 月現在)

| 国際分類 (GHTF) | クラス I<br>ヌ、ピンセット等 | クラス II<br>MRI、内視鏡等 | クラス III<br>透析器、人工骨等 | クラス IV<br>心臓ペースメーカー等 |
|-------------|-------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| 分類          | 一般医療機器            | 管理医療機器             | 高度管理医療機器            |                      |
| 日本          | 承認等不要             | 第三者認証 ※1           | 国による承認              |                      |
| 米国          | 承認等不要             | 国による承認 ※2          |                     |                      |
| 欧州          | 承認等不要             | 第三者認証 ※3           |                     |                      |

※1 クラス II 品目のうち、厚生労働大臣が基準を定めて指定した「指定管理医療機器」が第三者認証の対象。基準の定められていないクラス II 品目は、クラス III、クラス IVと同様に国による承認が必要。

※2 米国においてはクラス分類の考え方は本格的には導入されていないが、おおむねクラス I に該当するものを承認等不要にした上で、それ以外のものについては国による承認に相当。正確に言うと、米国での法律上の定義では、新医療機器等未だ十分な安全性、有効性についての知見がないもの、及び生命に直結するものは承認、それ以外のものは事前届出とされているが、米国の事前届出は市販前に提出されたデータをFDA(米国食品医薬品庁)が審査するものであり、實際上我が国の承認審査と同様。

※3 培養皮膚等のヒト組織・細胞由来製品については、第三者認証ではなく、欧州医薬品庁(EMA)による承認が必要。

図 5 医療機器規制の比較

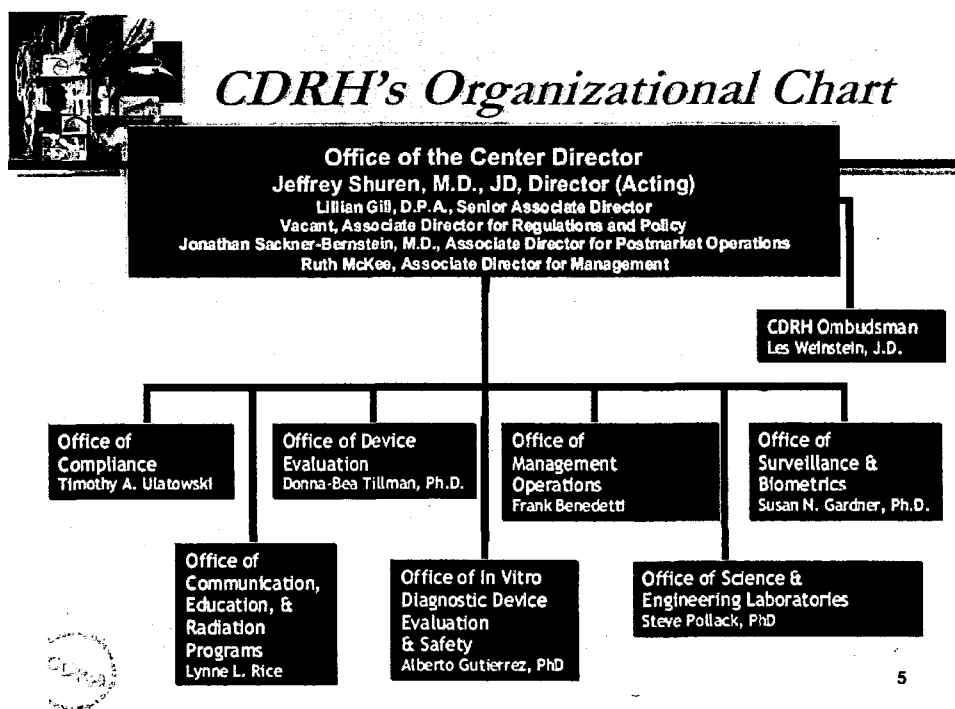
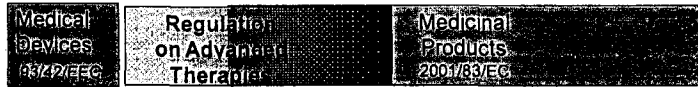


図 4 CDRH の組織図 (2009 年 11 月現在)

Legislation



Science

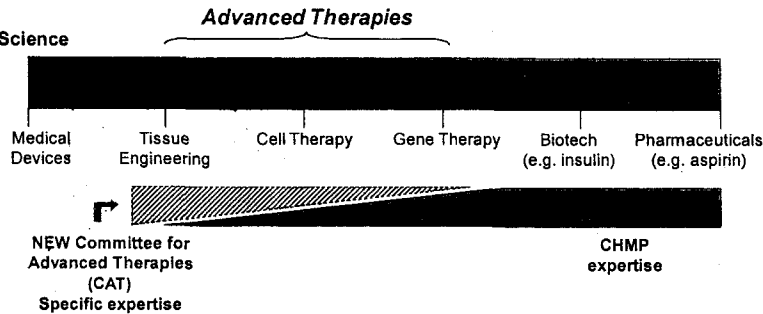


図6 医薬品と医療機器とのギャップの橋渡し (CAT事務局提供)

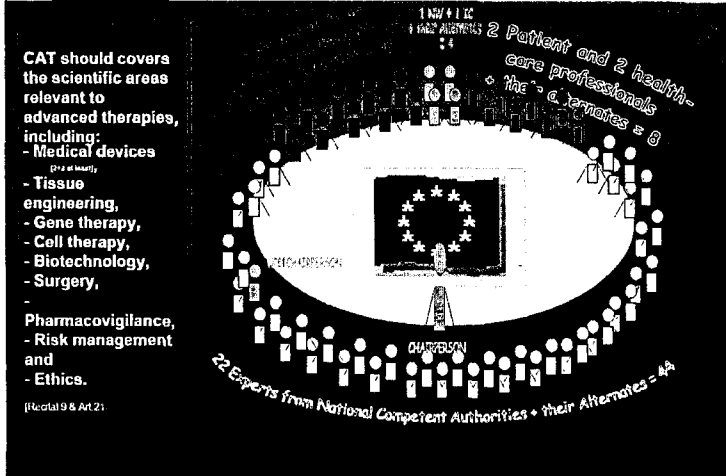


図7 EMA 先端医療委員会(CAT)の構成 (CAT事務局提供)

Members and their alternates, as of February 2010, of the European Committee for Advanced Therapies (CAT) are outlined below. Full details of each member, including contact details, are available from the European Medicines Agency website (see Further information).

- CAT Chairman: Christian K. Schneider
- CAT Vice-Chairperson: Paula Salmikangas
- European Commission representative: Maria-Angeles Figuerola-Santos
- European Medicines Agency and CAT Scientific Secretariat: Lucia D'Apote
- European Medicines Agency and CAT Secretariat: Olga Oliver-Diaz
- Paul-Ehrlich-Institut and CAT Scientific Secretariat: Isabel Büttel
- European Medicines Agency and CAT Scientific Secretariat: Patrick Celis

| Country/Organization  | Representative           | Alternate                  |
|---|--------------------------|----------------------------|
| <i>Members nominated from within the Committee for Medicinal Products for Human Use</i> |                          |                            |
| Lithuania   | Romaldas Mačiulaitis     | Jolanta Gulbinovic         |
| Luxembourg  | Jean-Louis Robert        | Cuy Berchem                |
| Portugal  | Beatriz Silva Lima       | Margarida Menezes-Ferreira |
| Spain   | Sol Ruiz                 | Marcos Timón               |
| <i>Members nominated by member states</i>   |                          |                            |
| Austria   | Bernd Jilma              | Ilona G. Reischl           |
| Belgium   | Bruno Flamion            | Claire Beuneu              |
| Bulgaria  | Lyubina Racheva Todorova | Rosen Georgiev             |
| Cyprus  | Anna Paphitou            | Maria Vassiliou            |
| Czech Republic  | Ivana Haunerova          | Alena Pychova              |
| Denmark   | Awaiting nomination      | Mette Clausen              |
| Estonia   | Toivo Maimets            | Awaiting nomination        |
| Finland   | Paula Salmikangas        | Taina Methuen              |
| France  | Jean-Hugues Trouvin      | Sophie Lucas               |
| Germany   | Egbert Flory             | Martina Schüssler-Lenz     |
| Greece  | Asterios Tsiftoglou      | Vasileios Kokkas           |
| Hungary   | Balázs Sarkadi           | Zsuzsanna Buzás            |
| Iceland   | Kolbeinn Gudmundsson     | Awaiting nomination        |
| Ireland   | Maura O'Donovan          | Niall MacAleenan           |
| Italy   | Giovanni Migliaccio      | Maria Cristina Galli       |
| Latvia  | Jānis Ancāns             | Aija Linē                  |
| Malta   | Anthony Samuel           | Awaiting nomination        |
| Netherlands   | Johannes H. Ovelgönne    | Awaiting nomination        |
| Norway  | Marit Hystad             | Awaiting nomination        |
| Poland  | Andrzej Mariusz Fal      | Mariusz Frączek            |
| Romania   | Anca Stela Moraru        | Nela Vilceanu              |
| Slovakia  | Peter Turčáni            | Mikuláš Hrubiško           |
| Slovenia  | Robert Zorec             | Petra Marinko              |
| Sweden  | Lennart Åkerblom         | Wing Cheng                 |
| United Kingdom  | Gopalan Narayanan        | George Andrew Crosbie      |
| <i>Members representing patient organizations</i>                                       |                          |                            |
| EGAN  | Alastair Kent            | Nick Meade                 |
| EURORDIS  | Fabrizia Bignami         | Michelino Lipucci di Paola |
| <i>Members representing clinicians</i>  |                          |                            |
| ESGCT   | J. George Dickson        | Thierry VandenDriessche    |
| EBMT  | Dietger Niederwieser     | Per Ljungman               |

EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation; EGAN, European Genetic Alliances' Network; ESGCT, European Society of Gene and Cell Therapy; EURORDIS, European Organisation for Rare Diseases.

図8 CATの正副委員 (2010年2月現在、文献6より転載)

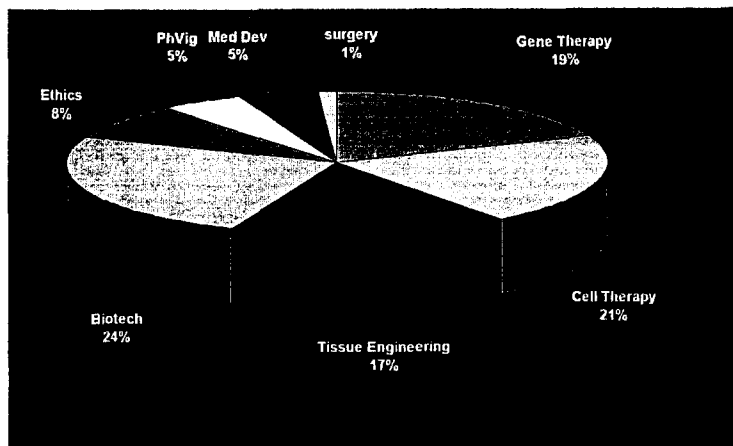


図9 CAT 正副委員の専門領域 (CAT 事務局提供)

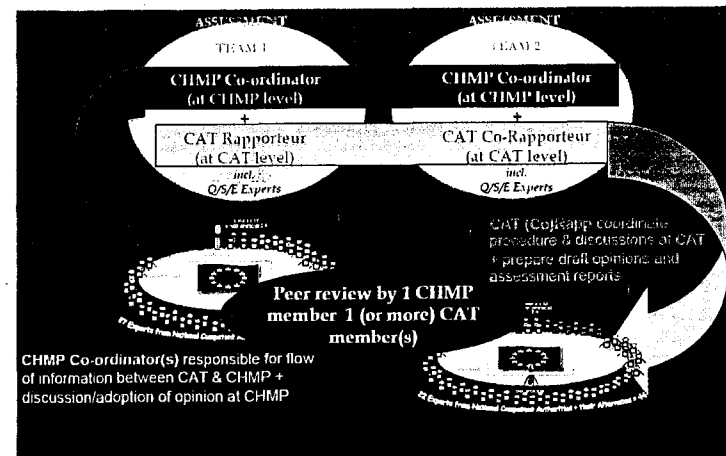


図11 CAT-CHMP 評価チームと委員会間の連携 (CAT 事務局提供)

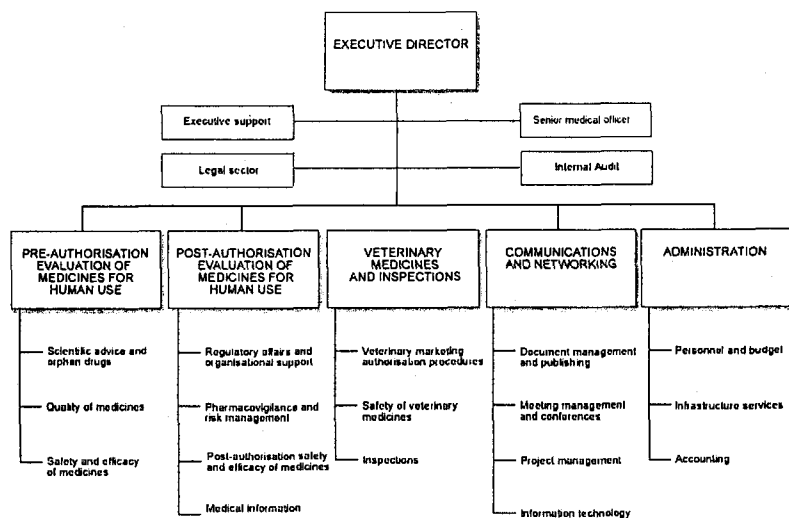


図10 EMA の組織図 (2009年3月現在)

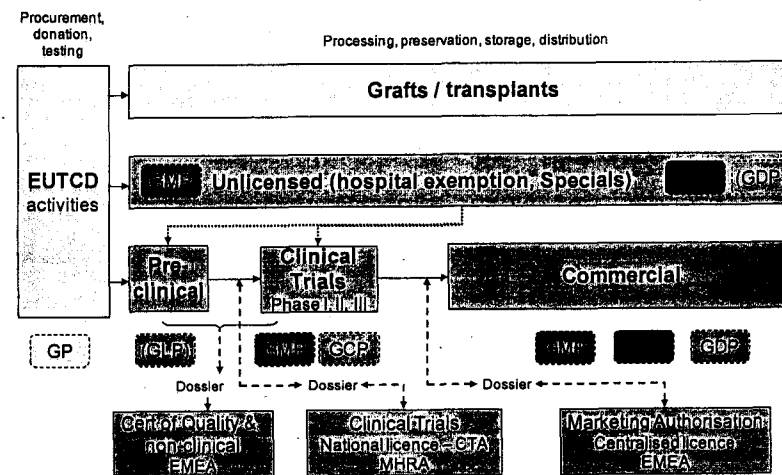


図12 イギリスにおける ATMP の規制の枠組み (文献7から転載)

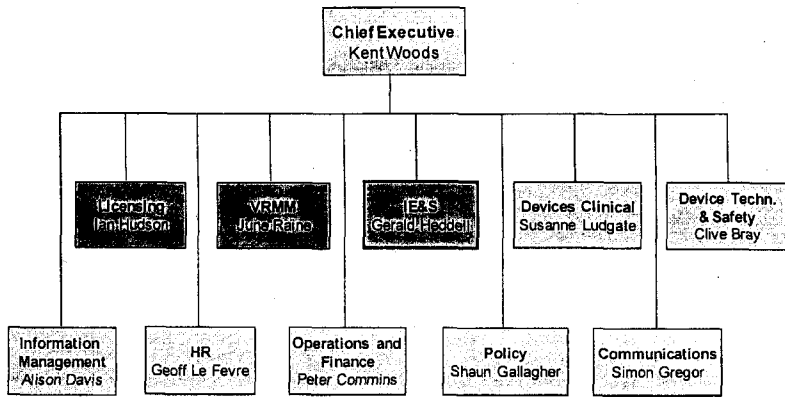


図13 MHRAの組織図 (文献7から転載)

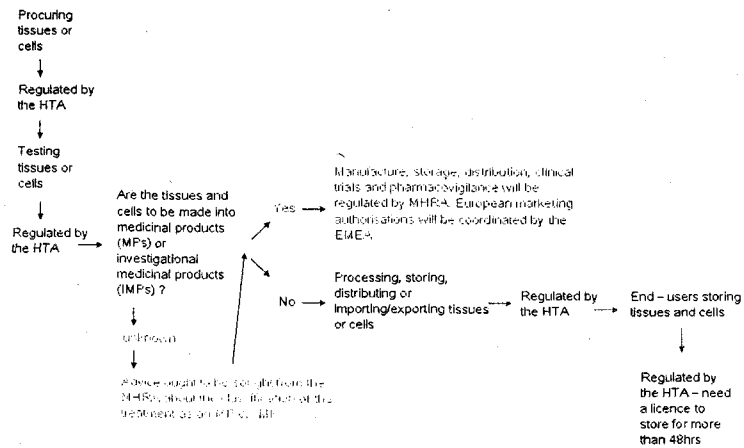


図14 ヒト細胞・組織由来の製品の製造におけるHTAとMHRAの連携 (文献9から転載)

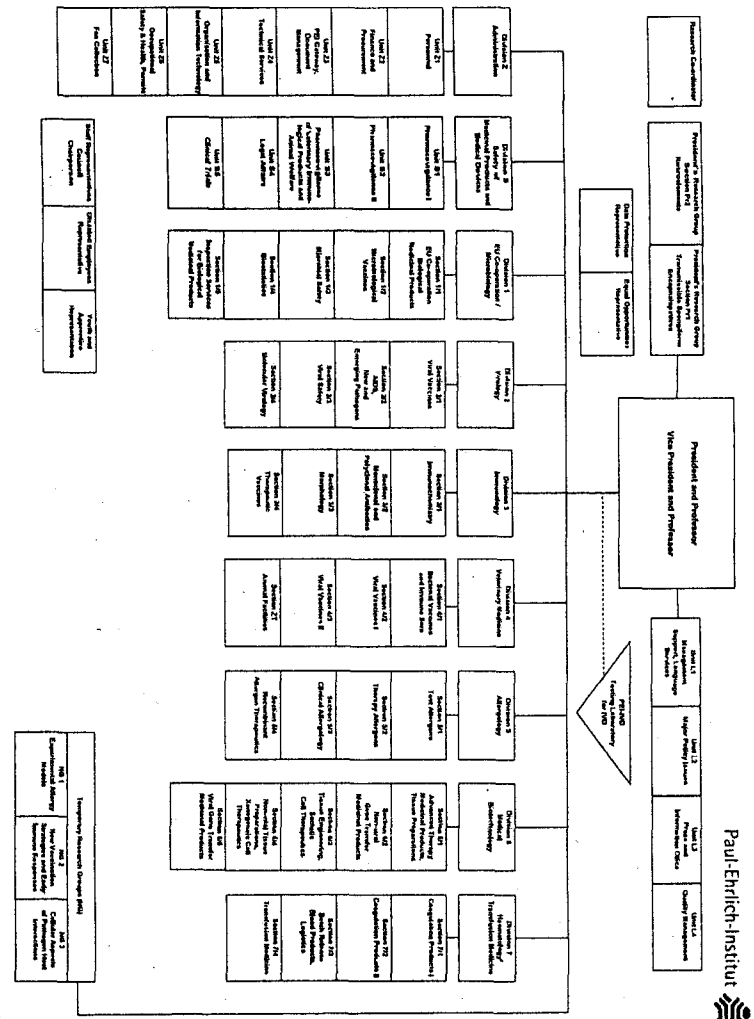


図15 PEIの組織図 (文献14から転載)

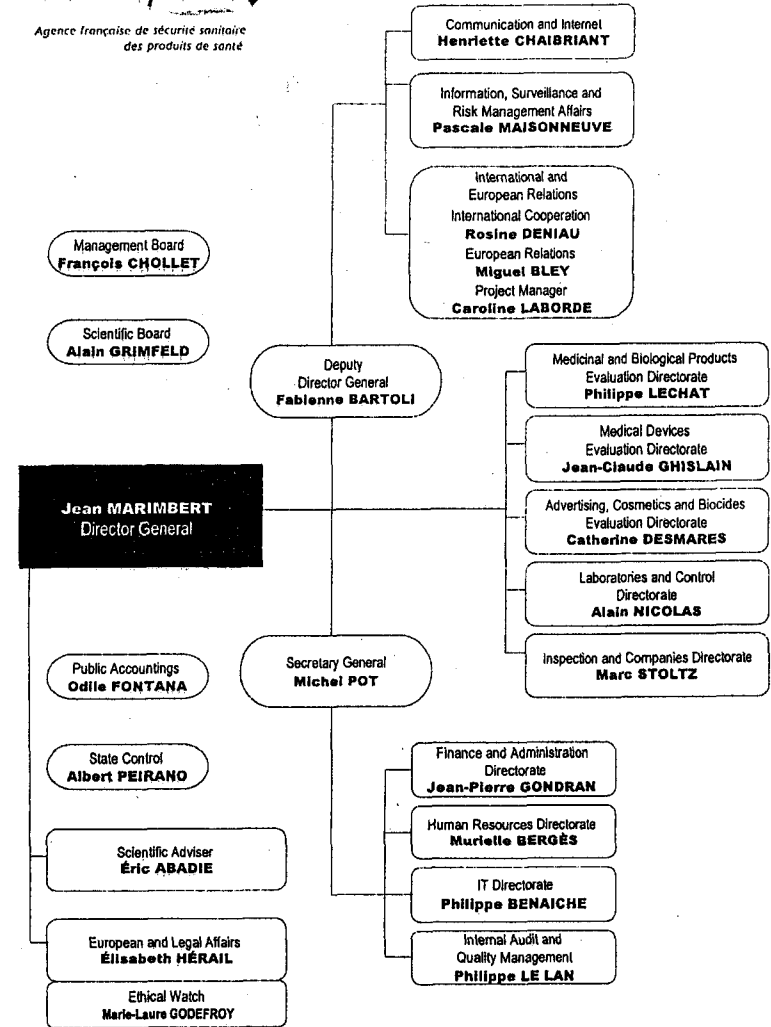


図 17 AFSSAPS 組織図 (AFSSAPS 提供)

Berlin - Leipzig Model

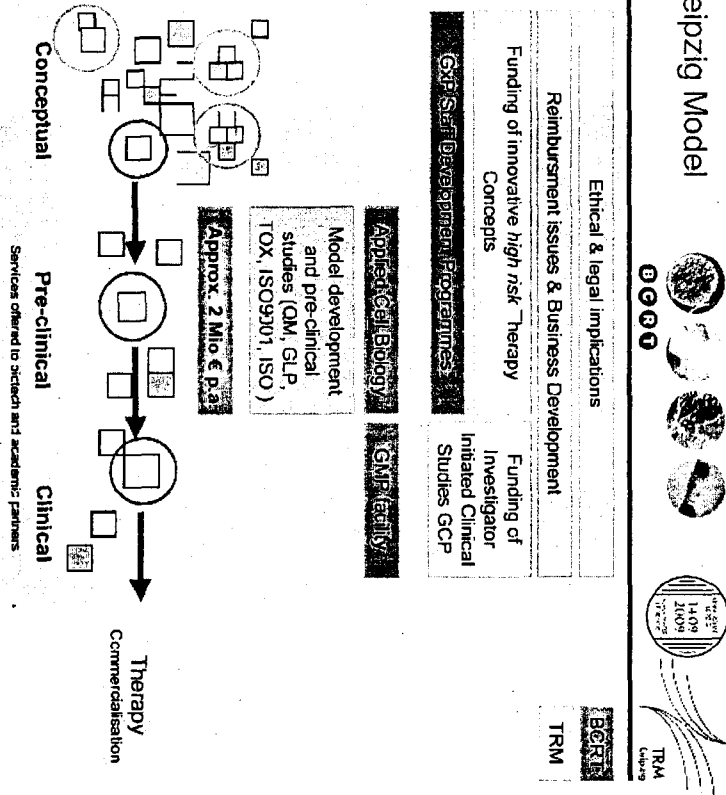
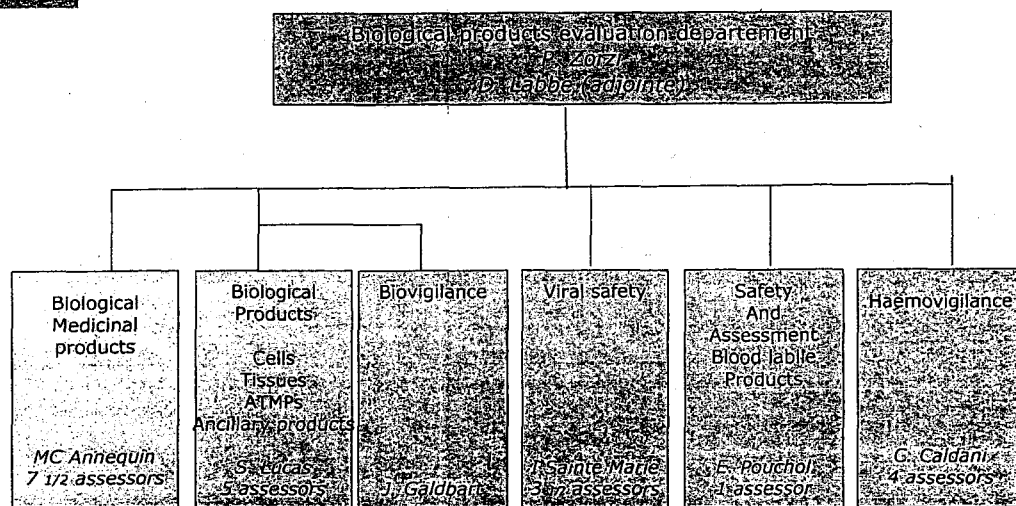
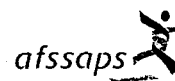


図 16 BCRT と TRM-Leipzig との連携 (文献 15 から転載)

# I. ORGANISATIONAL SHEET



Characteristics : large scope (products/ activities)

Integrated structure : products assessment and vigilance connected in the same structure

図 18 AFSSAPS 生物製剤審査部の組織図 (AFSSAPS 提供)