

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) cGMP 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^注的）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ない、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/OrganizationCharts/UCM198460.pdf>

CBER の組織図 (図 3)

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/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

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)
- ・ 靭帯
- ・ 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靭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/靭帯/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 +マウス細胞層	熱傷	医療機器	HDE
Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞 +同種線維芽細胞 +ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞 +ナイロン基材	熱傷	医療機器	PMA
Dermagraft	同種線維芽細胞 +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 +同種線維芽細胞 +ウシ由来コラーゲン	熱傷/表皮 水疱症	医療機器	PMA(熱傷) /HDE(表皮 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