

days after FDA receives the IND or earlier.

FDA (CBER) は申請パッケージを受理し、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して行い会議で、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、多くの事項を含まなければならない (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/htmls/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