

200606045A

厚生労働省科学研究費補助金
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

平成19(2007)年4月

厚生労働省科学研究費補助金
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

平成19(2007)年4月

目次

I. 総括研究報告	
細胞・組織利用製品の品質・安全性確保に関する研究-----	2
早川 堯夫	
II. 分担研究報告	
1. 米国規制の動向、整合性の視点からみた検討-----	52
川上 浩司	
2. 欧州規制の動向、整合性の視点からみた検討-----	57
山口 照英	
3. 薬学的視点からみた検討-----	94
野水 基義	
4. 内科的領域の視点からみた検討-----	97
鄭 雄一	
5. 外科的領域の視点からみた検討-----	99
澤 芳樹	
6. 理工学領域の視点からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討-----	103
大和 雅之 掛江 直子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	108
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	111

厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)

総括研究報告書

細胞・組織利用製品の品質・安全性確保に関する研究

主任研究者 早川 堯夫 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

細胞・組織利用製品（医療機器、医薬品）による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において高く期待されている新規医療技術の 1 つである。再生医療に使用される細胞・組織利用製品については、治験を開始する前に、品質・安全性に関する確認申請を行い、厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。この諸手続きについては、平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」において示されている。今般、総合科学技術会議の「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（中間報告）」における製品についての安全評価基準の明確化や確認申請・治験計画届に係る調査における重複部分の簡素化に関する要請、また、医療としての実用化を一層促進するための再生医療の規制の見直しに対する国会を含めた社会的要請、さらには当該分野における国際的動向や学問・技術の進歩をわが国の規制へ反映することの必要性などをふまえ、これらに早急に対応すべく本研究を行った。

研究方法としては、北米（米国・カナダ）及び EU（特にフランス）における当該分野の開発状況及び現行規制と今後の動向に関する調査、また、製品の実用化に際しての問題点に関する開発関係者等からの意見聴取、さらに薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討を行った。

その結果、以下の現状及び今後の検討課題が明らかになった。

1. 細胞・組織利用製品で実用化（販売承認）に至っているのは、北米・EU 各国で 1～数例である。現在、申請中で近い将来承認可能なものは数例あるが、なお発展途上段階である。各国での調査結果から、実用化が進まない原因として、既存の治療法を凌駕するインパクトのある製品が未だ少ないこと、臨床試験（臨床研究や治験）への適用や医療技術としての実用化に不可欠な安全性確保策等を十分理解しないまま、基礎研究及び応用研究が実施されている例が少なからずあることなどが挙げられた。
2. 北米・EU とわが国の規制では制度や運用上の違いはあるが、科学技術面・倫理面においての基本的考え方に大きな差異はない。
3. 規制環境で異なる点は、医師主導の臨床試験（臨床研究、トランスレーショナルリサーチ、治験）に対する規制の適用の有無と事実上未加工とされる製品と加工製品に対する規制のあり方である。米国で州をまたがる場合及び EU で国境を越える場合では全ての臨床試験が規制対象である。フランスでは非営利・営利を問わず EU レベルで扱わない国内の全ての臨床試験が規制対象となる。一方、米国の州内、EU の一部の国内、カナダの少数例の臨床試験などで、医師の裁量権内での実施は規制対象外のケースもある。わが国では医師の裁量権内での臨床試験は規制対象外であるとされている。しかし、ヒト幹細胞を用いる臨床研究の場合には、その規定に従う必要がある。参考までに未加工製品については、その定義、解釈において各国で差異がある。わが国では Good Tissue Practice (GTP) に相当する「基本的考え方」が出されているが、これはむしろ加工製品の GTP として作成されたもので、未加工製品の薬事規制を直接目的としたものではない。その意味ではわが国において未加工製品に対する薬事規制は明確化されていない。各国では組織移植等には多かれ少なかれ規制が適用

されている。

4. 加工製品において自家（自己）由来（Autologous）か他家（同種）由来（Allogenic）かにより、規制内容において差異があるとしても異なる規制環境を設定しているところはない。むしろ一般には、製品の特徴と臨床適応との関係をふまえた科学的合理性によるケースバイケースの対応が最も重視されている。なお、Autologous では、少なくとも、患者の選択基準・除外基準、採用された製造方法がある一定の範囲の特性・品質の製品を恒常的に製造することができるか否か、取り違い、クロスコンタミネーション回避などがとりわけ重要な留意点である。ロット毎の製造管理、品質管理ではなく個々の製品毎に実施しなければならないケースがほとんどであることにより、管理が容易でない要素もある。わが国においては、わかりやすいガイドラインが要望されているところから、開発推進のために自家（自己）由来製品と他家（同種）由来製品に分けたものの作成を検討する必要があると思われる。なお、最近では、癌ワクチンや複合的製品あるいは遺伝子治療における *ex vivo* をどのように分類し、審査するかが大きな課題とされている。
5. わが国における確認申請と治験届出のように分かれているところはない。あえて挙げれば、FDA における pre-IND 制度がそれにあたるが、期間も 3 週間程度、公式審査文書も作成されないといった点で、わが国の指針適合性確認とは厳密性において異なる。各国では、原材料、製造方法、品質特性解析、品質管理、非臨床試験、臨床試験計画等のデータパッケージによる一括申請（IND）が一般的であり、また初回申請に対する審査には一定の期限が設定されている（例えば米国・カナダでは 30 日ルール）。そこで、今回、わが国の確認申請・治験計画届出に係る調査における重複部分の簡素化について検討し、その結果は行政通知として反映されることとなった。
6. 各国・各地域とも臨床試験（臨床研究、トランスレーショナルリサーチ、治験）の開始にあたって重要な要素としているのは、想定される臨床使用上の先端医療としての有用性に関する期待（救命・救急性、既存療法の限界を超える可能性）、及び期待される有用性とのバランスを考慮した製品の品質及び製造（CMC）の恒常性確保、安全性確保、倫理的妥当性の保持である。データや情報の程度は、初回申請時（IND）と製造承認申請時とは一般に異なる。
7. CMC 及び安全性確保に関する基準について、各国ともウイルス等の微生物及びプリオン制御、エンドトキシン等の明確なケースを除いて技術的に詳細なものは示していない。さまざまな製品及び臨床適応を考慮すると具体的な基準や試験方法を一律に定めることは一般には不合理であること、また臨床試験の進行状況、経験、関連する科学技術の進歩によっても必要なデータや情報の種類や量は変わる可能性があり、ケースバイケースの原則で、試験・評価し、その妥当性を示すのが最も合理的であるとの認識が各国では一般的であることによる。なお、わが国の確認申請においては、暫定基準値を設け、治験の進行に従って適切な規格値を設定していくとの考え方は、ガイドラインに盛り込まれてもよいかも知れない。
8. 非臨床試験についても、ヒト細胞・組織の臨床上の機能や効能・効果、毒性作用等を *in vitro* 試験や試験動物を用いて明らかにすることは困難な場合が少なくないことを前提としつつ、技術的に可能な範囲で、臨床適応を目指す有効性及び安全性上の根拠とその妥当性を示すことが望まれる。この基本的考え方については、各国とも共通である。
9. 個々のケースについて試験や評価基準を示すことは一般には困難であるが、今後わが国で、ガイドラインの原則や考え方を理解や解釈が容易なように解説することは必要であると考えられる。
10. 906 号通知及び 1314 号通知では細胞・組織利用製品に関わる情報に関する収集と評価に及ぼす知見の報告を求めている。フランスでは、生物由来製品はもとより医薬

品等の製造に生物由来物質が使用された場合における安全性上の懸念のすべてをカバーするために 2 つの監視制度を設けている。すなわち医薬品として承認されたものには Pharmacovigilance を、それ以外のすべてに Biovigilance という制度を適用している。後者の代表例には承認前の細胞・組織利用製品、移植臓器、血清、各種生物由来試薬、添加剤などがある。承認済み医薬品等での基本的考え方は、わが国の生物由来製品や特定生物由来製品に適応される考え方と類似しているが、Biovigilance は対象をさらに広範に拡大し、徹底したものである。

11. わが国の再生医療を発展させ、国民の保健・医療の向上につなげるためには、わが国独自に細胞・組織加工製品に関する基礎研究、開発研究、臨床研究、治験、製造販売承認、臨床適用（実用化）という流れの連続性と円滑さを確保すること、それぞれのステージで学、医、産、官の関係者の特徴や機能が最大限発揮されるシステム、相互の連携、規制環境等を構築することが課題である。本研究はその一環となることが期待される。

分担研究者

- 掛江 直子 国立成育医療センター研究所
成育保健政策科学研究室 室長
- 川上 浩治 京都大学大学院 医科学研究科
薬剤疫学分野 教授
- 澤 芳樹 大阪大学大学院 医学系研究科
外科学講座・心臓血管外科学 教授
- 鄭 雄一 東京大学大学院 工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻 教授
- 野水 基義 東京薬科大学 薬学部
病態生化学教室 教授
- 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部 部長
- 大和 雅之 東京女子医科大学
先端生命医科学研究所 准教授

協力研究者

- 安藤 剛 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査部 審査専門員
- 川端 健二 独立行政法人 医薬基盤研究所
- 佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所
遺伝子細胞医薬部 室長
- 田中 克平 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
生物系審査部 部長

A. 研究目的

細胞・組織利用製品（医療機器、医薬品）による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において高く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がより一層強くなっている。その一方で、これらの製品は新規性が高いためリスク予測が難しく、また実用化への経験や知見も限られている。

平成 18 年 7 月の総合科学技術会議の「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（中間報告）」において、再生医療などの細胞・組織利用製品についての安全評価基準の明確化や確認申請・治験計画届に係る調査における重複部分の簡素化について、平成 18 年度中に検討を開始し、平成 19 年夏までに結論を出すよう求められており、至急対応する必要がある。

また、先般、国会議員により、「自家細胞を用いた再生医療を推進する議員の会」が結成され、再生医療の議員立法化に向けた検討が開始されたことなど、再生医療の規制の見直しに向けた動きが急速に進められており、これら社会的要請に基づく早急な対応が必要である。

現在、再生医療に使用される細胞・組織利用製品については、治験を開始する前に、品質・安全性に関する確認申請を行い、厚生労働大臣の確認を受ける必要がある。この諸手続きについては、平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」において示されているが、日進月歩の領域に応じたその後の見直しがなされていない。

また、この分野で先行する米国に続き、欧州においても細胞・組織利用製品の規制環境整備への動きがあり、わが国の規制を国際水準に整合させる観点から、欧米の動向を勘案した見直しも検討する必要がある。

本研究は、再生医療に使用される細胞・組織利用製品に関する現行規制を、急速に発展する学問・技術の進歩、倫理上の重要ポイント、国際的動向等を反映したものと

するための見直し策について検討し、より適切な規制環境のさらなる充実整備を図るための基本的考え方の論点整理、安全性評価指標の主要項目の洗い出しなどにより、わが国の再生医療の適正な推進基盤とすることを目的とする。

B. 研究方法

研究方法としては、北米（米国・カナダ）及び EU（特にフランス）における当該分野の開発状況及び現行規制と今後の動向に関する調査、また、製品の実用化に際しての問題点に関する開発関係者等からの意見聴取、さらに薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討を行った。

B. 1 米国における細胞・組織利用製品の安全性評価基準について

米国における新規医療製品の承認と臨床試験に対する行政対応のシステム、さらに細胞製剤、組織製品に関する各種ガイドラインを検討し、また、米国連邦政府食品医薬品庁（FDA; Food and Drug Administration）の Center for Biologics Evaluation and Research（CBER）を訪問し、聞き取り調査を行った。

B. 2 カナダにおける細胞・組織利用製品の規制状況について

カナダ保健省（Health Canada）の CERB（Center for Evaluation of Radiopharmaceuticals and Biotherapies）の Dr. Anthony Ridgway（Senior Regulatory Scientist, CERB）、BGTD（Biologics and Genetic Therapies Directorate）の Dr. Elwyn Griffiths（A/Director General, BGTD）、Barbara Benning（A/Associate Director General, BGTD）、Dr. Agnes Klein（Director, CERB）、Dr. Norman Viner（Chief, Clinical Trials Division, CERB）、CBR（Center for Biologics Research）の Dr. Alan Mortimer

(Director, CBR)、Dr. Sean Li (Research Scientist, CBR) その他のスタッフ、CPRA (Center for Policy and Regulatory Affairs) の Ms. Cathy Parker (Chief, Policy and Promotions Division, CPRA)、Center for Biologics Evaluation (CBE) の Dr. Peter Ganz (Director, CBE)、Dr. Francisca Agbanyo (Chief, Blood, Tissues, Organs & Xenografts Division, CBE) 及び Dr. Farid Hindieh (Chief, Clinical Evaluation Division, CBE) からカナダの規制状況について説明を受け、日本の規制状況と対比しながら、意見交換を行った。意見交換の内容は次の通りである。

- ヒト自己移植 (autologous) と同種移植 (allogenic) の規制上の区別について
- 細胞・組織を利用した医薬品と医療機器を区別する規制上の定義や評価上の差異
- Good Tissue Practice 関連事項
- 臨床試験 (治験) 前に実施すべき品質及び非臨床安全性試験の主要素
- 医師の裁量権と規制
- 製品の開発状況

B. 3 フランス及び EU における細胞・組織利用製品の規制状況について

フランス医薬品庁のバイオロジクスの責任者、Jean-Hugues Trouvin 博士、バイオロジクス評価チームの Pierrette Zorzi 博士、及び Zorzi 博士のチームのメンバーと、フランス及び EU の細胞治療薬の規制状況について説明を受け、日本の規制状況と対比しながら、意見交換を行った。意見交換の内容は次のとおりである。

- 細胞治療薬の規制の範囲 (企業による製品開発と病院等の NPO 組織による臨床研究) と分類 (自己、同種、異種細胞治療薬)
- 細胞治療薬の分類に応じた品質・安全性確保のポイント
- ウイルス等の感染因子に対する安全性確保 (原料である細胞と製造に用いる血清や試薬、機器等から感染因子伝達の防止)
- 細胞治療薬の非臨床試験

- 細胞治療薬の基礎開発から非臨床試験を受けて、IND 申請や承認申請で、それぞれの段階に必要なデータと審査のポイント

- Pharmacovigilance に加え治験製品に関する Biovigilance の実施について

また、EMA から出されている細胞治療に関連するガイドラインや基準、さらには最新のガイドライン案についても調査研究の対象とした。

B. 4 薬学領域、理工学領域、内科的領域、外科的領域などの科学技術面からみた検討、並びに倫理的視点からみた検討

医薬発第 906 号及び医薬発第 1314 号に対する資料を精査し、また関連企業からのヒアリングと討議や「第 1 回 PMDA 国際バイオロジクスシンポジウム」での海外の動向の情報収集をもとに調査及び研究を行った。さらに、重症心不全の外科治療の現状とともに、外科領域から見たこれまでの臨床試験と治験の現在の状況や今後の課題、治験推進の戦略基盤となる新たな戦略的プロセスについて、調査及び研究を行った。

なお、本研究では、動物実験やヒト由来の生体試料を用いる研究は行われていない。

C. 研究結果及び考察

C. 1 米国における細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準について

C. 1. 1 FDA による審査・認可について

アメリカ合衆国においては、被験者に未承認の医薬品・生物製剤などを投与する際、必ず FDA による審査と認可が必要となる。Clinical Trial (日本における臨床試験や治験などといった区別はなく、Clinical Trial と総称される) を施行したい企業・研究機関や大学などの施設 (総称して sponsor という) は、例外・区別なく定まった様式に則り IND (Investigational New Drug applications) の申請を準備し、regulatory authority である FDA の当該機関に提出することが義務付けられている。すなわち、

米国における未承認薬の clinical trials は IND 制度による全例管理となっている。FDA は regulatory authority として、Public Health Service (PHS) Act, Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act といった法律を行使する機関であり、その法の解釈として、より具体的な規制である Code of Federal Regulations (CFR) (うち第 21 項が IND 制度や認可についての項目) が運用されている。FDA を統轄するのは、連邦政府における広義の厚生行政機関、DHHS (Department of Health and Human Services) である。DHHS には、FDA に加えて国立の研究機関の総合府としての NIH (National Institutes of Health) や疾病予防をつかさどる CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が存在するが、厚生行政を行う中枢機関は FDA である。

C. 1. 2 細胞・組織を利用した生物製剤及び医療機器の審査について

FDA は、7つのセンター・部署から構成されている。うち医薬品などの認可行政機関としては、薬品を扱う Center for Drug Evaluation and Research (CDER)、生物製剤を扱う Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)、医療機材や機器などを扱う Center for Devices and Radiological Health (CDRH) の3つが存在する。CBER の扱う生物製剤には、遺伝子治療、細胞治療 (再生医療含む)、組織移植・異種臓器移植、癌ワクチン、ア

レルゲン、抗毒素、感染症に対する予防的ワクチン、免疫治療用のトキシン・トキシイド、そして血液や血液製剤が含まれている (表 1)。

とくに細胞・組織利用製品に関しては、CBER 内の Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGT) が審査・認可を担当している。OCTGT は 3 つの Division により構成されるが、製剤としての Chemistry, Manufacturing and Control (CMC=物理化学的性質・製造・品質つまり規格及び試験方法、安定性) を担当する Division of Cellular and Gene Therapies (DCGT)、clinical trial のプロトコルや IRB、非臨床データを担当する Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology (DCEPT) が細胞製剤の審査と行政指導に、また Division of Human Tissue Products (DTP) が組織医療品や臍帯血等に関係する部署である (図 1)。

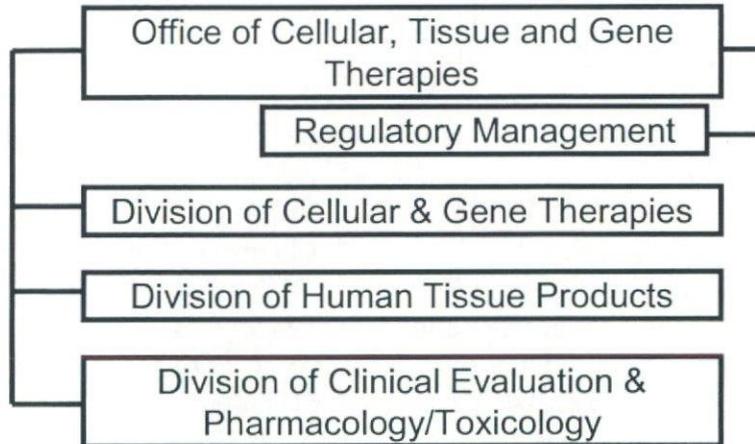
C. 1. 3 細胞製剤を用いた臨床試験の初回申請と審査の流れ

まず、アメリカ国内で clinical trial を実施したい企業、大学の研究者など (sponsor) は、例外なく IND 申請のパッケージを用意しなければならない。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)、試験のプロトコル、IRB やインフォームド Consent などの整備・取得、薬物動態・毒性・安全性のデータ、実施医師 (PI;

表 1. FDA 生物製剤評価研究センター (CBER) において
審査・認可を受ける品目一覧

遺伝子治療
異種間移植 (組織移植)
癌ワクチン
アレルギーパッチテスト、診断用アレルギー
抗毒素各種
感染症予防ワクチン
トキシイド、免疫用毒素
血液製剤、血液代替物

図1 細胞製剤、組織に関するFDA担当組織



Principal Investigator) の履歴書・業績集などが含まれる。IND 申請に先立って、sponsor は 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 に対して提出し、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おこなわれる。Pre-IND 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（公式審査文書の作成はなされない）。

引き続き IND 申請となる。FDA は申請パッケージを受理し、IND ナンバーを付けた後、当該審査部署の割り振り担当の事務官（あるいは審査官）の指定した審査官（Pre-IND 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 がおこなわれていた場合は、通常同じ審査官が IND 審査を担当する。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 sponsor 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。Sponsor である企業

あるいは研究機関の regulatory affairs（開発薬事担当者）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、電話にて事務官あるいは必要に応じて審査官が審査結果を sponsor に伝え、その後上官の認証（concurrency）、公文書作成がなされる。公文書作成の際には、担当事務官によって CFR（Code of Federal Regulations）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、sponsor（とその治験医師）は患者の enrollment を開始することができる。FDA による original review に際して minor comments の枠（clinical hold issue に至らない範囲）で疑問点・照会事項があった場合は、それに対する回答文、データなどを 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、治験中になにか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 amendment を提出する義務がある。

C. 1. 4 細胞製剤の審査及び認可の現状

通常の IND 申請を行っての臨床試験における CMC 水準は、連邦政府の規制集（CFR; Code of Federal Regulations）、とくに 21CFR 312.23(a)(7)(i) に従う必要が

ある。しかし、とく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 reviewers: Instructions and template for chemistry, manufacturing, and control (CMC) reviewers of human somatic cell therapy INDs" (draft guidance, 2003年8月) が発表され、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や製薬企業) 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。

細胞製剤をふく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おいた 1978 年 9 月の医薬品・生物製剤に関する cGMP (Good Manufacturing Practice) 基準を定めた連邦行政規則 (21CFR 210/211)、あるいは 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、2006 年 1 月、FDA の CDER 及び CBER から "Guidance for Industry: INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1" (以下、「cGMP during Phase 1」) がドラフトガイダンスとして発表された。本ガイドラインは federal registry として CFR には記載されていないが、細胞製剤などを用いた第 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。

組織利用製品に関しては、医薬品や細胞製剤の GMP 基準よりもさら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、医療や移植に用いられる組織 (臍帯血も含む) について、2004 年 11 月に current Good Tissue Practice (GTP) 基準が公表され、現在は本基準に基づいた規制と行政対応が行われている。

米国においては、IND 制度の存在と運用により、大学等研究機関によって主体的に行われる臨床試験 (わが国における未承認薬、新規医薬品の臨床研究に相当) と企業が主体となる治験との区別がなく、一元的に FDA が科学的に審査を行っていること

が特徴といえる。そのため、行政 (FDA) による国内の未承認薬の臨床試験の一元管理、科学的データの整備、国民への情報提供、そして審査事例の蓄積と迅速化が維持されている。

再生医療に関する安全性評価は、細胞製剤 (cGMP)、組織 (GTP) は生物製剤として扱われ、スキャフォールド (足場) 等の組織工学利用製品に関しては医療機器の範疇として分類されるため、しばしば combination products として複数の部署において審査を受け、さらにその調整部門も存在している。

細胞組織利用製品の安全性評価の科学的側面については、米国の場合も日本の考え方とほぼ同様であるが、ガイドラインの扱われ方や基準の柔軟な運用にはわが国と異なることが明らかになった。

C. 2 カナダにおける細胞・組織利用製品の規制状況

C. 2. 1 ヒト自己移植 (autologous) と同種移植 (allogenic) の規制上の区別について

加工しない製品にあっては、同種移植のみが対象だが、加工製品については、基本的な差はない。同種移植では、特に cross contamination が懸念される。また、細胞・組織利用製品のように限られた人数で、適用対象の除外基準 (例: HCV 陽性排除など) が明確なレベルでは問題はなくとも、拡大したときに取り違え、クロスコンタミ、医療従事者や作業従事者での感染機会の拡大など問題が発生する可能性がある。なお、加工しない製品については CTO 規制 (Cell/Tissue/Organ Regulation) が適用される。全体としては、ケースバイケースの原則で臨むこととしている。細かなことを決めるとかえって不合理という考えである。

C. 2. 2 細胞・組織を利用した医薬品と医療機器を区別する規制上の定義や評価上の差異

明確に区別できていない。グレーゾーンのもの、その都度振り分けられ、それぞれの部署で処理されている。しかし、複合

製品については医薬品:Biologics と医療機器の両方でみるようにしている。Biologics と医療機器では規制の厳しさに差があるが近づけるようにしている。

C. 2. 3 Good Tissue Practice 関連事項

カナダでは CTO 規制がこれに相当するものである。加工品についても加工前は基本的に同じ規制の適用を受ける。加工の際にも、安全性（臨床使用目的、リスクとベネフィットとのバランスも勘案）、既存療法や製品、疾患との兼ね合い、倫理などが主要な要素であるという点では、基本的な考え方は同じである。

カナダ独自の CTO 規制が設定された背景は、米国では CTO 特に組織が商品になっており、これが国境を越えて入ってくることがその一因である。このような商品から自国民を保護するために独自の規制を設定した。また、カナダではヒト試料は無償提供が原則であり、商品化した製品はあり得ないというポリシーのもとでも CTO 規制が設定されている。

CTO 規制によれば、Donor やその試料の保存はもとより、recipient（患者）、作業従事者も記録保存の義務を設けている。有害事象発生の際、原因究明に必要な手段は講じておくという考えからである。

その他は米国 FDA と考えは基本的には同じである。

C. 2. 4 臨床試験（治験）前に実施すべき品質及び非臨床安全性試験の主要要素

IND（30日調査）に相当するもので対応している。

評価に際して主要な要素と考えているのは、安全性（臨床使用目的、リスクとベネフィットとのバランスも勘案）、既存療法や製品、疾患との兼ね合い、倫理などである。

審査のレベルとして製造販売承認との差はある。

非臨床安全性、有効性については合理的な試験が必要と考えている。そのためできるだけ採用した試験の妥当性を明らかにすることが重要である。動物モデルでの試験がどうしても困難な場合は、少数のヒトで実施するということもあり得べしと考えて

いる。

C. 2. 5 医師の裁量権と規制

臨床研究には伝統的に医師の裁量権が許されているケースがあるが、同一の手法で、複数以上の患者を対象とする場合には、規制の対象とすべきであると考えている。

米国では州独自の権利があるが、州を越えて展開を考えているケースでは、FDA のルールに従うことになる。カナダではそれと同様に、個別の医師、病院、州を越えて製品が適用される場合には、カナダ政府の規制を受けることになる。製品、製造方法、医療技術が実用化され、より一般的に普及される可能性のあるケースは自ずと規制の対象となるであろう。

なお、審査に関しては、臓器移植以外は Advisory committee のようなものはない。規制当局ですべて取り扱う。

C. 2. 6 製品の開発状況

製造販売承認に達したものは、医療機器としての皮膚及び軟骨細胞の各 1 品目である。医薬品:Biologics として承認されたものは、まだ無い。樹状細胞（DC）が有望とのデータがあり、初の承認品目になる可能性がある。目下、IND で審査中のものは Biologics で 6-8 例ある。医療機器については正確なところは不明。

なお、カナダにおける Biologics の特徴としては、細胞・組織治療より遺伝子治療が多く、米国とは傾向が異なる。現在、54 例程度が挙げられており、そのうち、*ex vivo* は 14 例程度ある。樹状細胞に RNA を導入した例が 4 例ほどある。その他、がん免疫 3 例、HIV1 例などがある。一般に基礎研究は盛んだが、臨床試験のレベルには達していない。また、経験、知識とも不十分な業者が多いのが本分野の特徴である。

幹細胞からのヒトへの応用については、まだ研究不足である。がん幹細胞の問題もあるが、同定も含めてまだ研究が必要である。

C. 2. 7 小括

わが国における細胞・組織を利用した医療機器等の安全性評価基準の作成に関して

は、北米（米国及びカナダ）の状況をさらに調査し、将来、国際社会で共通に安全、迅速に使用することができることを視野に入れる必要があるかも知れない。

C. 3 フランス及びEUに於ける細胞治療薬の規制状況

C. 3. 1 フランスに於ける細胞治療薬の定義とその範囲

細胞治療（Cell therapy products）の定義としては生きた細胞を用いた治療法を指すとされている。治療に用いる細胞製品としては、ヒト自己由来細胞、ヒト同種細胞、異種動物由来細胞を用いたヒト用医薬品に分類され、体外で一定の加工をされたものとされている。また、細胞とマトリックスやスキャフォールドなど複合化した製品も含まれる。使用目的としては、病気の治療のみならず予防も含まれている。また、臍帯血バンクなどの公的バンクに由来し、造

血幹細胞移植のような行為も細胞治療の範囲に含まれており、わが国が移植医療と切り分けていることは大きく異なっている。治験薬としての承認から、製品としての製造承認、及び製造機関の承認が、細胞治療薬に関連する承認の対象とされている。（表2 - 4）

また、日本では、医療行為として医師の裁量の中で行われる臨床研究は実用化を前提としない限り薬事規制の対象ではないが、これはFDAやフランス等の規制と異なる。一方、未加工、加工問題についてフランスでは、造血幹細胞移植など、体外での加工操作が殆ど行われないような製品も、対象とすべきかについては議論がされているようである。特にその加工の程度について議論の対象となっている。単なる洗浄などの場合などは加工に含めないで良いのではとの意見もある。しかし、保存の間での汚染のリスクもあり、可能な程度で一概に分類出来ないとする意見もある。同様にドイ

表2. フランスにおける細胞治療の定義

- ヒト自己由来細胞、ヒト同種由来細胞、異種動物由来細胞を用いたヒト用医薬品
- 特性解析された細胞治療薬を用いる
- 病気の治療や予防

表3. 細胞治療薬での承認の対象（1996）

- 治験薬としての承認
- 製品としての承認
 - 治療医薬品
 - 非営利機関で用いる製品（院内）
- 製造機関の承認
 - 営利私企業（製薬企業等、製薬企業とは限らない）
 - 公的機関

表4. 細胞医薬品は営利企業が製造する製品と病院等で製造される製品に分類される

- 製薬企業等が製造する医薬品例
 - 同種線維芽細胞（糖尿病性皮膚潰瘍）
 - 自己由来表皮細胞（熱傷患者）
- 非営利企業が製造する製品例
 - 自己由来造血幹細胞（癌治療）：臍帯血造血幹細胞移植も含まれる
 - 同種細胞：膵臓細胞（糖尿病患者）や胎児神経細胞（パーキンソン病、ハンチントン病）

ツでも、医師の裁量の範囲と、細胞治療薬として承認を受けるべき範囲については議論が継続している。また、規制の対象は、公的機関や非営利団体が製造する製品も対象となり、例えば、癌治療において用いられる自己由来造血幹細胞や臍帯血造血幹細胞、あるいは、パーキンソン病、ハンチントン病のための胎児神経細胞などがある。

フランスでは、1996年から200件の治験が申請されており、その80%は病院などの公的機関から出されたものであり、いわゆるがん治療におけるミニ移植などが含まれている。また、その60%もが造血幹細胞を用いた治療である。また、またフランスでの実際の細胞治療例は、造血幹細胞を用いた治療から、がん免疫細胞治療と多岐にわたっており、わが国ではまだ基礎的研究の

みで患者への投与は行われていない神経細胞を用いたパーキンソン病やハンチントン病治療、膵臓細胞を用いた糖尿病治療なども既に実施されている。(表5 - 6)

C. 3. 2 細胞治療薬の申請様式と関連する規制、EU 規制との関係

承認申請に当たっての必要な書類としては表6にあげたような、一般的な製造方法から品質管理、非臨床データ、臨床データが必要である。さらに、GCPに沿った治験が実施されていること、製造施設の承認や職員の適格性などを含めたGMP基準が求められている。一方、治験申請資料は、EUとは異なるフォーマットが用いられている。関連する通知としては、EU域内で流通する医薬品の保管、流通、取り扱いかが適切

表5. フランスにおける細胞治療の現状

- 1996より200もの治験が申請されている
- 申請者
 - 80%は公的機関による申請(病院等)
 - 20%は製薬企業や他の私企業
- 細胞のタイプ
 - 60%造血幹細胞
 - 75%自己由来細胞

表6. フランスにおける細胞治療例

- 造血幹細胞
 - 血液疾患: リンフォーマ、白血病
 - 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、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/線維芽細胞
 - 梗塞性潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、熱傷
- 神経細胞
 - パーキンソン病、ハンチントン病
- 筋芽細胞
 - 重度心筋梗塞治療
- 膵臓細胞
 - 糖尿病

になされるための必要な事項を定めた 2001/83/CE に従うことが求められている。また、細胞や組織製品のトレーサビリティ等を定めた 2004/23/CE 通知への適合も求められている。さらに、これまで、各国で独自の規制がされていた組織工学製品についての改訂が進んでおり、後述するように現在組織工学製品も含めた細胞治療薬の改定案がパブコメ中である。(表 7-8)

一方、病院等が製造する細胞治療薬と製薬企業が製造する細胞治療薬では、当然ながら治験や承認の主体が異なる(表 9)。すなわち、EU 域内で流通される後者の場合には、EMEA で中央審査が行われるが、病院等が製造する製品は、治験、承認、施設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)に代わって、バイオ医薬品安全性監視(biovigilance)が患者のフォローアップを含めて実施されている。中央審査を受ける医薬品の審査では、図 1

に示すように申請者が Afssaps に申請すると、Afssaps のラポーター(報告者)が、提出された申請書類を EMEA の各専門家に送付し、その意見を聞くことになる。ラポーターは各専門家からのコメントをまとめて EMEA 内で審議し、最後に EMEA の科学的見解としてまとめることになる。EMEA からの科学的見解を踏まえて EU 委員会で最終的な結論が出され、申請者に通知されることになる。

C. 3. 3 細胞治療薬のウイルス等の感染性因子に対する安全性確保

細胞治療薬の安全性で最も重要な観点はウイルス等の感染性因子に対する安全性確保であり、この点は他の諸国と同様である。ウイルス等の安全性確保に手段としては、細胞バンクを作成出来るものと、バンク化されていない製品で対策が異なる。ドナー選択や培養に用いる血清等の試薬の適格性、さらには、工程評価を含めて大きな違いは

表 7. フランスの細胞治療薬申請様式

1) 医薬品としての情報

- 施設や施設的环境、設備、職員、品質管理システム
- 製造/加工工程、その管理
- 出発原料の品質(細胞、細胞バンク)
- 他の原材料(生体由来材料の有無、量)の付属物の品質
- 製品の品質管理
- 保管や輸送

2) 非臨床データ

3) 臨床試験データ

- 優良基準(good practice)
- 全ての細胞医薬品の優良臨床試験基準での治験、優良医薬品製造基準への適合(製造場所の承認、職員の適格性評価)

表 8. 細胞治療薬の治験申請資料

- 行政文書:カバーレター、申請書類、保険
- 細胞治療薬に関する書類:プロトコール、治験パンフレット、インフォームドコンセント
- 治験薬に関する申請書類:被験薬、参照製品、プラセボ製品
- 全てのデータ:品質、非臨床、臨床
- 優良基準
- 全ての細胞治療薬は優良臨床試験基準に適合すること、治験薬GMP(製造場所の承認、職員の適格性評価)

ない。しかし、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だされている。例えば、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あげられている。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はいない。

一方、わが国では、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、しかし、フランスでは加工ある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採用も考えられるが、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 の改正案にも記載されている。

ウイルスに限定された事項ではないが、治験開始前に必要なデータ、治験の第 I 相、第 II 相、第 III 相の段階で必要なデータについては、明確に規定されているわけではない。しかし、一般的に、IND までに必要なウイルス安全性試験と承認申請のデータは異なるとされている。

C.3.4 医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) とバイオ医薬品安全性監視 (biovigilance)

製薬企業等が製造する細胞治療薬は、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製品については、医薬品安全性監視が適用されないために、2004 年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 (biovigilance) は既存の医薬品安全性監視でサーチできない、細胞治療の承認前の製品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、そのような細胞治療薬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。

監視に組み込まれているのは、治療に当たる医療従事者等に義務が課せられており、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

表 9. フランス細胞治療薬の承認に関する規制

細胞治療製品の分類	営利企業の製造する医薬品 医薬品製造施設	販売承認申請	EMA での中央審査 医薬品安全性監視 施設の承認
		治験の承認	臨時委員会 有害事象のフォローアップ 施設の承認
	非営利団体が製造する医薬品（細胞調製） 公的あるいは私的 団体	国内実施承認	フランス独自の承認 バイオ医薬品安全性監視 施設の承認
		治験の承認	臨時委員会 バイオ医薬品安全性監視 施設の承認

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。

C. 3. 5 EUにおける細胞治療薬の規制状況

EUでは、2007年1月に細胞治療薬の新たな規制案として、「ヒト由来細胞治療薬のガイドライン案（EMEA/CHMP/410869/2006）」を作成し、意見公募を開始している。本ガイドライン案は、2001年に出された、「ヒト体細胞治療薬の製造と品質確保に関するガイドライン」の改訂版となるものであり、本ガイドライン案が確定した段階で、旧ガイドラインは廃止されることになる。本ガイドライン案の大きな特徴は、これまで中央審査が行われてきていなかったティッシュエンジニアリング製品（Tissue engineering product）も含まれていることである。これにより、これまで加盟国ごとにばらばらに規制されていたティッシュエンジニアリング製品も含め細胞を用いた製品はすべて EMEA による中央審査に移行しようとするものである。

従って、細胞治療薬は細胞とマトリックス/スキャフォールド/支持膜などの複合製品（ティッシュエンジニアリング製品：医療機器）と従来の細胞医薬品（Somatic cell therapy product）に分類して、審査を行うことになってきている。このティッシュエンジニアリング製品の定義は、組織修復や機能の代替のためのものとされている。しかし、体内で時間と共に分解され消失す

るようなゲル状の構造体に細胞を埋植するような複合製品では、この医療機器の分類には入らず、従来の細胞医薬品としての規制を受けるとされている。しかし、人工肝臓を用いた体外循環装置が細胞医薬品として分類されているなど、いくつかその分類には曖昧な部分も残されていると考えられる。

また、同時期に細胞治療薬に関連するガイドライン案として、「癌治療のための細胞利用免疫療法製品の力価試験法通知」（EMEA/CHMP/BWP/271475/2006）が出されている。これは、表10に示すように、EUにおいては癌免疫治療を目指した細胞治療薬の開発が最も大きな潮流であることに対応したものであり、こういった開発動向に対応したガイドライン案の作成は学ぶべきところが大きい。

C. 3. 6 「ヒト由来細胞治療薬のガイドライン案（EMEA/CHMP/410869/2006）」

本ガイドライン案は、上述したように既存の体細胞治療薬の CPMP ガイドラインに取って代わるものである。また、細胞・組織に関する 2004/23/EC 通知やそれに関連する技術情報も含めた最新の法や基準との関係について述べられている。さらに、他の基材等との複合製品（ティッシュエンジニアリング製品）も含めた製品のガイダンスを行うことを目的としており、多様な細胞医薬品への対応を考慮している。申請者へは、申請に当たっては、リスク解析に基づいたリスク管理計画を作成し、製品開

表10. ヨーロッパの先進医療の治験実施状況細胞治療薬・組織工学製品(2004.8~2006.10)

治療目的 細胞治療製品	件数 73治験/59製品
癌免疫治療	23
心血管系	17
皮膚/肝臓/肺/糖尿病/腸/軟骨等	12
神経系疾患	4
リンパ組織球増多症	1
HIV	1
生殖	1

発や評価計画の適格性を示すことを求めている。

本ガイドラインは、大きく3つの部分から構成されており、「品質及び製造」、「非臨床試験」、「臨床試験」から構成されている。

「品質及び製造」の項では、ヒト細胞医薬品の特性や品質管理、開発プログラム、トレーサビリティの確保や市販後の医薬品安全性監視、さらには製法等の変更に伴う同等性評価のあり方について言及されている。また、全ての出発原料の基準や受け入れ試験、さらには製造工程のデザインや評価法についてのガイダンスを示している。複合製品として用いられるマトリックス/医療機器/スキャフォールドの特性やその品質管理のあり方についても言及している。

「非臨床試験」の項では、従来の医薬品に対して求められている非臨床薬理や毒性試験は、細胞医薬品には適用しにくいことが明記されている。従って、非臨床試験では、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証するために必要な事項や、ヒトで予測される薬理学的作用や毒性作用を明らかにするため求められる事項について詳しく言及している。

「臨床開発」の項では、細胞医薬品特有の問題点に言及している。すなわち、効力を裏付けるための試験、薬物動態試験、投与量設定のための試験、有効性評価試験、安全性に関する臨床試験をどのように実施するかを明らかにしている。細胞医薬品の医薬品安全性監視やリスク管理計画については特別な配慮が必要である点にも言及している。

ガイドライン案で取り扱う範囲

本ガイドライン案は、細胞医薬品の開発、製造及び品質管理のみならず、非臨床試験や臨床開発といった各専門分野を結集した総合的な文書となっている。このガイドライン案は承認審査を受けようとする細胞医薬品に適用するものとされているが、その基本原則は、治験を実施しようとする申請者にも適用されるとしている。

本文章で取り扱っている細胞医薬品の範囲は、次のようなものである。

自己由来あるいは同種細胞を用いて、一

定の製造工程を経て生産される生きた細胞を含む製品

非細胞成分と細胞からなる複合化製品
遺伝子改変を受けた細胞を用いる場合

また、本ガイドライン案は非生存細胞を用いた製品やヒト由来細胞の断片などは含まないとされているが、書かれている概念は適用可能な場合もあるとしている。本ガイドライン案は異種細胞を用いた細胞治療薬については対象外としており、既に出されている「異種細胞治療医薬品に関する留意事項 (Points to consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products : EMEA/CHMP/CPMP/1199/02)」は、変更されていない。

以下にガイドラインの和訳を示す

ヒト由来細胞治療薬のガイドライン (案)
の和訳 EMEA/CHMP/410869/2006
11, Jan. 2007

概要

本ガイドライン案は、既存の体細胞治療薬の CPMP ガイドラインに取って代わるものである。組織・細胞に関する2004/23/EC 通知やそれに関連する技術情報も含めて最新の法体系や、他の基材等との複合製品も含めた細胞医薬品の多様性にも考慮した案となっている。申請者は、リスク解析に基づいてリスク管理計画を作成し、製品開発や評価計画の適格性を示す必要がある。

品質及び製造の項では、ヒト細胞医薬品の特性や品質管理、開発プログラム、トレーサビリティや医薬品安全性監視の設定、さらには同等性評価の観点から、全ての出発原料の基準や試験、さらには製造工程のデザインや評価法についてのガイダンスを示している。複合製品として用いられるマトリックス/医療機器/スキャフォールド

の特性についても言及している。

本ガイドライン案では、従来の非臨床薬理や毒性試験は細胞医薬品には適用しにくいことも認めている。従って、非臨床試験では、細胞医薬品の臨床効果のコンセプトを立証するために必要な事項や、ヒトで予測される薬理学的作用や毒性作用を明らかにするため求められる事項について言及している。

ヒト細胞医薬品の臨床開発では、細胞医薬品特有の問題点に言及している。すなわち、効力を裏付けるための試験、薬物動態試験、投与量設定のための試験、有効性評価試験、安全性に関する臨床試験をどのように実施するかを明らかにしている。細胞医薬品の医薬品安全性監視やリスク管理計画については特別な配慮が必要とされる点にも言及している。

1. 序文（背景）

生物学、バイオテクノロジー、医薬品の急速な進歩により、生きている細胞を含む製品を用いた新たな治療法であり、かつ非常に革新的な治療薬の開発が可能になってきている。この、新しい細胞医薬品は、これまで治療法の無かった様々な疾患の治療を行える可能性を秘めている。

細胞の起原や種類からみて非常に多様な細胞医薬品が想定され、かつ非常に複雑な性質をもっている。用いられる細胞は、自己再生能のある幹細胞や分化ステージにコミットしている前駆細胞、あるいは特定の生理機能を持つ最終分化をした細胞などが想定される。また、自己あるいは同種細胞が用いられる。さらに、遺伝子改変した細胞を用いられることもある。細胞単独で使用されることもあれば、生理活性物質や化学物質、あるいは医療機器の範疇に入る構造物とともに用いられる場合もある。

2. 範囲

いくつかの専門分野を結集した、総合的なガイドラインは、細胞医薬品の開発、製造及び品質管理のみならず、非臨床試験や臨床開発についても言及している。本ガイドラインは承認審査を受けようとする細胞医薬品に適用する。しかし、その基本原則

は、治験を実施しようとする申請者にも適用されると考えられる。

本文章で議論している細胞医薬品は、次のような特性を持っている：

- 自己由来あるいは同種細胞を用いて、一定の製造工程を経て生産される生きた細胞を含む製品
- 非細胞成分と複合化して製品とする場合もある。
- 遺伝子改変を受けた細胞を用いる場合もある

本文書は非生存細胞を用いた製品やヒト由来細胞の断片などは含めないが、本文所の概念は適用可能な場合もある。本文書は異種細胞を用いた細胞治療薬については対象外とする。

3. 法律

本ガイドラインは 2001/83 通知の改訂版として序文及び一般原則 (4) とアネックス I を通じて適用される。

また、ヒト由来細胞の採取、試験については、上位通知である 2004/23/EC 通知とその関連技術情報の要求事項に適合することが求められる。

4. ガイドライン案の本文

4.1 リスク解析

細胞医薬品の投与によるリスクは、細胞の由来、製造工程、非細胞成分に依存すると共に治療での使用形態にも依存する。それぞれ多様な細胞医薬品があり、患者や、医療従事者、公衆に対して様々なレベルのリスクが想定される。細胞医薬品の多様性故に、多様な因子のリスク解析を行い、最適な開発計画や評価法を用いることが必要とされる。

まず、細胞医薬品のタイプごとのこれまでの経験や知識及び臨床でどのように用いられるかに基づいてリスク解析を行う必要がある。また、製造業者は、製品のライフサイクルを通じて、細胞医薬品のリスクに関する新たな情報を収集し、必要な対応と取らなければならない。EMA の「ヒト医薬品のリスク管理システム」ガイドライン