

2. 前臨床で考慮すべき事項

臨床研究期間／治験期間及び製品の特性に応じて、前臨床試験での動物の種類、試験期間の設定、試験の内容が異なってくる。次のような事項に対して配慮が求められる。

- 1) 目的とする ES 細胞由来細胞加工製品の生物学的特性に応じて、がん化の可能性や目的外の部位での望ましくない分化に関する安全性上の懸念の大きさが異なる点。
- 2) 最適な動物種を選択は、ヒト ES 細胞由来細胞加工製品に対する免疫寛容を含めて未解決の課題である点。
- 3) 臨床適用とする疾患や傷害、投与経路、その他の因子に加えて、目的とする ES 細胞由来細胞加工製品の生物学的特性も考慮し、複数の動物種による in vivo での特性解析、安全性プロファイルの確認が必要となる点。

安全性評価に当たっては、目的とする疾患に関する病態生理を評価できるような病態モデル動物を用いた検討が有用である。このようなモデルで、投与量と有効性の相関性、投与量と毒性の相関性について予測が得られる可能性がある。このようなモデル動物の使用に当たっては、その生物学的特性と免疫寛容が重要であり、免疫寛容の程度は投与した細胞の生着や機能の保持にも影響を与える。

ヒトに投与する前での適切な前臨床試験の選択に当たっては、細胞の生存性、動き／輸送、分化／mRNA 及びタンパク質などの発現プロファイル、組織への取り込み(解

剖学的／機能的)、増殖能等を考慮することが必要。

3. 細胞製品の臨床試験に用いる動物モデル

モデル動物の選択に当たっては、移植するヒト ES 細胞由来細胞加工製品に対する免疫抑制剤の使用による影響、モデル動物の免疫機能の欠損状況による影響などを評価しておく必要がある。

ヒト ES 細胞由来細胞加工製品は特徴的な増殖性や抗原を提示する可能性があり、分化した細胞と分化していない細胞の比率も異なっている可能性がある。分化した細胞と分化していない細胞の比率の違いは、投与された細胞製品の生物学的活性に影響を及ぼす可能性がある。

動物モデルでは、最終製品に混入している望ましくない細胞の混入レベルを、明らかにできる感受性がなければならない。試験の実施に当たっては特にがん化の可能性を評価できることが求められる。

4. 非臨床試験でのヒト細胞の免疫寛容

理想的には、ヒト由来細胞に対して免疫学的寛容を持つモデル動物を用いる。免疫寛容に関しては液性免疫と細胞性免疫の両面から考慮する必要がある。

これまでに ES 細胞製品の試験で免疫不全マウスが用いられ、次のような成果が報告されている。

免疫不全マウス：NOD/SCID, C57BL/6J-LyStbg, Balb-nude, CBA/CaHN Btkxid が用いられ、C57BL/6J-LyStbg, Balb-nude, CBA/CaHN Btkxid マウスではテラトーマ形成が認められず、NOD/SCID マウ

スではテラトーマ形成が認められる。比較に用いられた野生型マウス: Balb/c, C57B1, SJL, CB6F1 マウスではテラトーマ形成は認められない。(免疫欠損マウス: NOD/SCID: B細胞, T細胞欠損, C57BL/6J-Ly1.1: NK細胞欠損, Balb-nude: T細胞欠損, CBA/CaHN Btkxid: B細胞欠損, SCID/Beige: B, T and NK欠損)

免疫系がどの程度欠損しているかによってテラトーマ形成の有無が異なり、また、テラトーマ形成がある場合でも免疫系の欠損の仕方によって、テラトーマ形成に必要な早さや投与細胞量の要求量が異なる。

様々な免疫寛容動物を用いた際の検討から、異種細胞による腫瘍原性はモデル動物の免疫抑制状況が最も重要なファクターとなることが導かれた。従って、免疫抑制剤の投与や遺伝的な免疫抑制モデル動物であるかどうかなど、宿主動物の免疫状況が *in vivo* での長期間にわたる腫瘍原性の評価に最も重要なファクターとなることが示唆される。

従って、前臨床試験で用いるモデル動物の選択基準は、投与したヒト ES 細胞由来細胞加工製品の *in vivo* での維持が可能であると同時に、目的とするヒトでの臨床研究を反映していることを説明できなければならない(投与細胞量、細胞の体内での持続性等)

5. 非臨床試験での初期投与量の設定と細胞投与量

前臨床試験のデザインでは、投与する細胞量は最も重要な検討事項であり、部分的な分化をしている細胞や、完全に分化した細胞、さらには未分化細胞から構成されているような細胞製品の場合には、特に重要であ

る。

体重当たり、あるいは器官重量や大きさ当たり、あるいは容積当たりの細胞数を基準に、想定される臨床投与量の範囲やそれを超えた投与量といった何段階かの投与量で、試験をデザインすることが推奨される。

ヒト ES 細胞由来細胞加工製品は不均一な集団であり、腫瘍形成や望ましくない分化などの有害事象のリスクを評価するには動物に投与する細胞量の選択が最も重要である。

ラットを用いた検討で、最終製品中の未分化細胞の量とテラトーマ発生率が相関することが示されている。従って、ヒト ES 細胞由来細胞加工製品の最終製品中の未分化細胞の数を低減することが重要である。

また、ヒト ES 細胞由来細胞の *in vitro* での分化誘導前の培養期間の長さと *in vivo* でのテラトーマ形成を抑制できることの相関が示されている。従って、モデル動物へ投与された細胞加工製品中の細胞の構成が、腫瘍形成に重要な因子となることから、細胞投与量の選択と投与量が十分であることを検討しておくことが必要である。

6. 非臨床試験での細胞等部位の設定

投与した細胞の体内での変化を確認するために、分化や増殖等の生物活性に影響を与えないような動物の部位へ、移植することが必要である。

細胞の生着や機能の保持が影響を受けてしまうと正確な安全性や有効性の評価が困難となる。また、細胞の生着や機能の保持は、疾患部位に移植するか正常部位に移植するかで異なってくる。脊髄、脳 vs. 腹腔といったように解剖学的部位と通常の移植部位では異なる反応性を示すことも想定される。

7. 試験期間

前臨床試験の期間は、ヒトに ES 細胞由来細胞加工製品を投与した際に生じる可能性のある腫瘍形成や長期にわたる有害事象発症を、十分に評価できる必要がある。動物を用いた試験は動物の寿命にまで延長しておくべきである。

未だ不明の点が多い ES 細胞由来製品の動物での試験期間で得られた結果を、ヒトでの評価に用いるためには、十分な議論が必要である。

8. 非臨床試験からの安全性評価

どのような細胞治療製品に関しても、望ましくない有害事象が起こる可能性があることを理解しておくことが重要であり、臨床研究の前に *in vivo*、*in vitro* の前臨床試験を通じて、どのような安全性の危惧があるかを評価しておくことが求められる。

C.3.3 考察と小括

本年度は、ヒト体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞の品質や安全性を確保のための要件について、海外の規制当局の動きや考え方、また国際幹細胞学会が提言しているガイドライン案、さらには関連する文献等について調査した。その結果次のような点が明らかになった；1) テラトーマ形成や目的外の分化細胞の出現抑制のために未分化細胞の比率を最小にすること、2) *in vivo* での細胞の挙動を明らかにできる試験法の開発、3) フローサイトメーターや遺伝子発現解析等により目的細胞の特異的指標の開発、4) 造腫瘍性を試験するための様々な *in vivo* 試験法、5) 有効性に関する

コンセプトを確立するための *in vivo* 試験法の要件、6) 患者モニタリング法、などについて様々な観点から提言されている。これらの提言は、ES 細胞やヒト幹細胞等を用いた製品の指針策定において非常に有用な情報となると考えられた。

C. 4 欧州連合における新しい先端医療製品審査体制

C. 4.1 はじめに

バイオテクノロジーの進展により、再生医療・細胞治療および遺伝子治療などの先端医療に応用するための医薬品・医療機器が数多く開発され、今まで治療が困難であった疾患や重度の損傷への高い効果が期待されている。これらの開発の勢いに呼応し、先端医療製品の品質および安全性を確保するための行政施策・規制をいち早く整備することは、先端医療製品の实用化を促進して患者のもとにいち早く届けるという意味の上からも、製品の国際競争力確保の意味の上からも大きな課題である。また、製品の効率的な国際流通を視野に入れた場合、世界各国・各地域における承認審査での有効性・安全性・品質評価の判断基準について、国際的協調が不可欠である。今回の調査では、欧州連合 (EU) における先端医療製品の規制の現状と課題を把握することを目的として、欧州医薬品庁 (EMA) 本部を訪問し、昨年末から開始された先端医療製品 (ATMP; advanced therapy medicinal products) の規制の新たな枠組みである Regulation (EC) No 1394/2007 およびこれを実行する上での経験と課題

について新たに発足した先端医療製品委員会 (CAT ; Committee for Advanced Therapy) の事務当局 (Table 1) から聞き取り調査を行うとともに、CAT の月例ミーティングの傍聴を行った。その結果 EU は、遺伝子治療医薬品・体細胞治療医薬品および組織加工製品を従来の医薬品でも医療機器でもない ATMP と新たに分類し、これに対する評価委員会として CAT を組織するなどして、品質・安全性等の確保およびリスク - ベネフィットのバランスを図りつつ、実用化を促進するための試行錯誤をいくつも繰り返しながら、着実に規制の枠組み作りを進めていることが明らかとなった。先端医療製品を、新たな第三の分類で括り特別な規制をかける、という EU の大胆な取り組みは、従来の医薬品・医療機器の二分法にとらわれずに先端医療製品そのものと率直に向き合いつつ品質・安全性・有効性の評価を行うことができる可能性を持つと考えられる。

C. 4.1 先端医療製品の規制の新たな枠組み

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、通常の医薬品および医療機器とは別枠の、「先端医療製品」(ATMP; advanced therapy medicinal products) の範疇へと分類されてきた (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加工製品 (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 (Fig. 1)。

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、組織加工製品を 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 EMEA 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。

C. 4.2 Regulation (EC) No 1394/2007 の概要

(1) ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、または組織加工製品と定義される。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を通じた治療効果・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、「組織加工製品」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、組織加工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」(principal 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、組織加工製品の場合には、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。

(2) ATMP に対する規制

ATMPは新設の医療製品カテゴリーであるが、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薬事承認が必要であり、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。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向けの新しい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)。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。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、EMEA より
EMEA/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。

(3) 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、EMEA 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。
EMEA 内で実際に医薬品・医療機器の承認
審査を行うのは、ヒト医療製品委員会
(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 内で調和させる目的、
ならびに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、注意を要する。

(4) 先端医療委員会 (CAT)

Regulation (EC) No 1394/2007 では CAT
の構成と必要となる学問領域(遺伝子治療、
細胞治療、組織工学、ファーマコビジラン
ス、倫理学を含む)が規定されている。CAT
の構成および活動の詳細については章を
改め、後で述べる。

(5) 開発促進のための措置

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(EMEA)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 EMEA 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。

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 EMEA 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。

(6) 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 EMEA に手数料を支払う必要

はない。

C.4.3 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 (Fig. 2)。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 EMEA の ウェブ サイト、http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT_members.html で公開されている (Supplement 参照)。

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 (Fig. 3)。

(2) 事務局

EMEA 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・ネットワーク部」「運営部」の 5 つの部署があるが (Fig. 4)、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。今回の聞き取り調査に出席した EMEA 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 (Dr. Purves の談話による)。

(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、④EMEA 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。

①ATMP 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。

②ATMP 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。

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。

③中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価：前述のように Regulation (EC) No 1394/2007 に従い、EMEA は中小企業から要請があれば ATMP 品質試験・非臨床試験の科学的側面に関する証明書を発行する。CAT はその証明書発行のための科学的評

価を担当する。

④EMEA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力：CATはEMEAの安全性評価ワーキングパーティー(SAWP; Safety Assessment Working Party)に協力することにより、ATMPの安全性評価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。

C. 4. 4 ATMP 承認審査における EMEA 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 (Fig. 5)。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 EMEA 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 EMEA 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 EMEA 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。

(4) EMEA 事務局の役割

EMEA 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。

C. 4.5 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 EMEA 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が特徴的である。

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は理解し得ない。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。

C. 4.6 EU における ATMP の治験

(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、すべて日本の治験に該当するものとして扱われる。したがって臨床試験（治験）後の実用化には EMEA-CHMP-CAT による中央審査が必要となる。ただし、EMEA 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、EMEA は治験には一切関与できない。先述の通り EMEA は中小企業に限り、先端医療製品の非臨床試験・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とみなされている。日本の PMDA の「治験相談」や「確認申請」に相当する制度は EMEA には存在しない。

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に、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でないと危惧される。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 EMEA 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。

(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、③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、生産国の規制当局から製造工程・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。また、Hospital Exemption の要件の中の、「非反復的」「単一の病院」などの言葉の解釈が加盟国によりまちまちで、現状では合意が形成されていない。CAT もこの点について、中央審査の『抜け道』となる危険をはらむとして問題視しており、現在議論中である。また、独自の例外規定がある加盟国もあり、たとえば英国では「医師等が自らの患者の特別な需要を満たすために、自らの患者に使用することを目的として、自らの直接的な責任において、自らの規格に基づき、必要な注文に応じるために供給する」先端医療製品は販売承認を受ける必要がない、という“Special Exemption”の制度がある。このあたりの具体的なことについては、加盟各国の規制を調査する必要がある。

C.4.7 考察・小括

ATMP 開発は目覚ましい進展を見せ、EU でも次々と新たな製品が出現しているが、細胞・組織・遺伝子といった、これまでにない複雑な構成成分を含むと同時に、その

臨床応用に関しては非常に限られた経験と知識しか存在せず、明確な科学的根拠に基づいた品質や安全性等の確保が課題であった。これを克服するための取り組みとして Regulation (EC) No 1394/2007 が発出されたが、その取り組みの中にもまだ問題点は多い。たとえば、中小企業向けの ATMP 品質試験・非臨床試験の証明書の発行は、開発の早い段階で行われればデータ自体が最終的な製品の規格と乖離したものとなりかねず、逆に遅ければ大企業への技術移転等が進まない。ちょうど良いタイミングについての判断はまだ難しい。また、今回の CAT 傍聴では、Regulation (EC) No 1394/2007 発効前に承認を受けた ATMP の経過措置に関して、既に臨床応用されている ATMP が EMEA の現基準に満たない場合、治験データ等の追加を求めるか、それともベネフィットを勘案して妥協するか、CAT の中でも激しく議論される場面があった。さらに、ATMP に関する Hospital Exemption の要件の中の単語の解釈の違いから、EU 地域内でも特定の先端治療が受けられる国と受けられない国が生じ、実施国に患者が集中する、いわゆる「医療難民」が発生

することが危惧され、CAT でも「非反復的」「単一の病院」などの単語の定義についてのハーモナイゼーションの必要性が説かれていた。また、ATMP 向けの GCP や GMP およびトレーサビリティに関する詳細な指針等もまだ 2009 年春の段階では検討中で確定されていない。

こうした問題はあるものの、EU および EMEA は、ATMP に対して品質や安全性等の確保およびリスク・ベネフィットのバランスを図りつつ、実用化を促進するための試行錯誤をいくつも繰り返しながら、着実に規制の枠組み作りを進めている。

先端医療製品を医薬品か医療機器かに分類するのではなく、ATMP という第三の分類で括って特別な規制をかける、という EU および EMEA の非常に大胆な取り組みは、従来の人為的な医薬品・医療機器の二分法に拘泥されずに先端医療製品そのものと率直に向き合いつつ品質・安全性・有効性の評価を行うことができる可能性を持っており、我が国における先端医療の実用化促進施策、および規制の国際協調のためにも大いに参考とすべきものである。

Table 1 調査の概要

<p>調査日時：平成 21 年 3 月 12・13 日、EMA 本部（英国ロンドン市）</p> <p>応対者：</p> <p>Dr. John Purves (Head of Sector, Quality of Medicines, Pre Authorisation Unit)</p> <p>Dr. Nick Gate (Specialized Group Leader, Quality of Medicines Sector, Pre Authorisation Unit)</p> <p>Dr. Patrick Celis (CAT, Scientific Administrator, Quality of Medicines Sector, Pre Authorisation Unit)</p> <p>Dr. Lucia D'Apote (Scientific Administrator, Regulatory Affairs & Organisational Support Sector, Post Authorisation Human Unit)</p> <p>Dr. Elisa Pedone (Scientific Administrator, Quality of Medicines Sector, Pre-Authorisation Human Unit)</p> <p>Dr. Marie Helene Pinheiro (Scientific Administrator, Regulatory Affairs Post Authorisation Human Unit)</p>

Legislation



Science

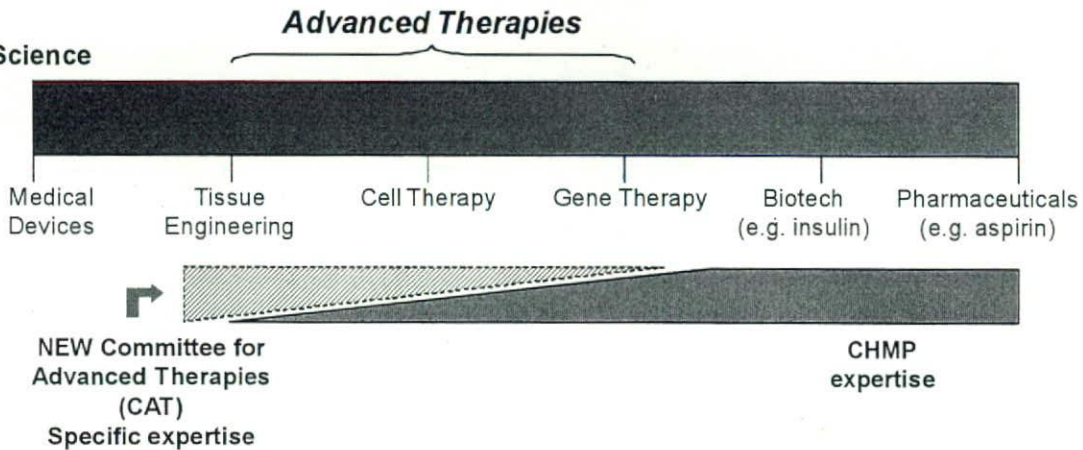


Fig.1 Bridging the gap between medicinal products and medical devices

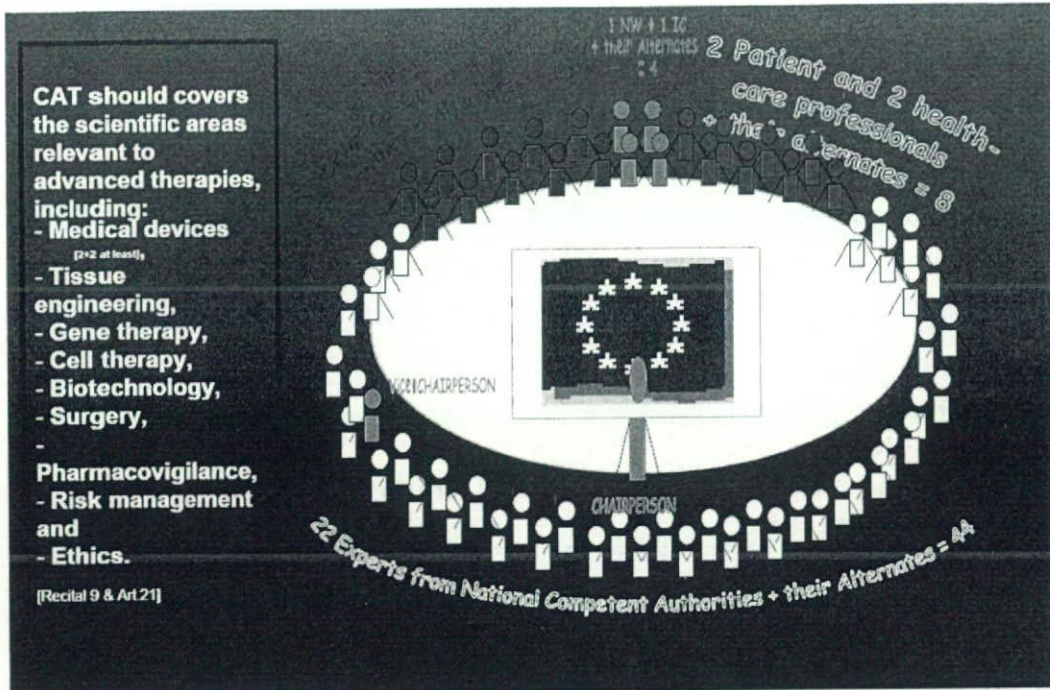


Fig.2 Composition of CAT

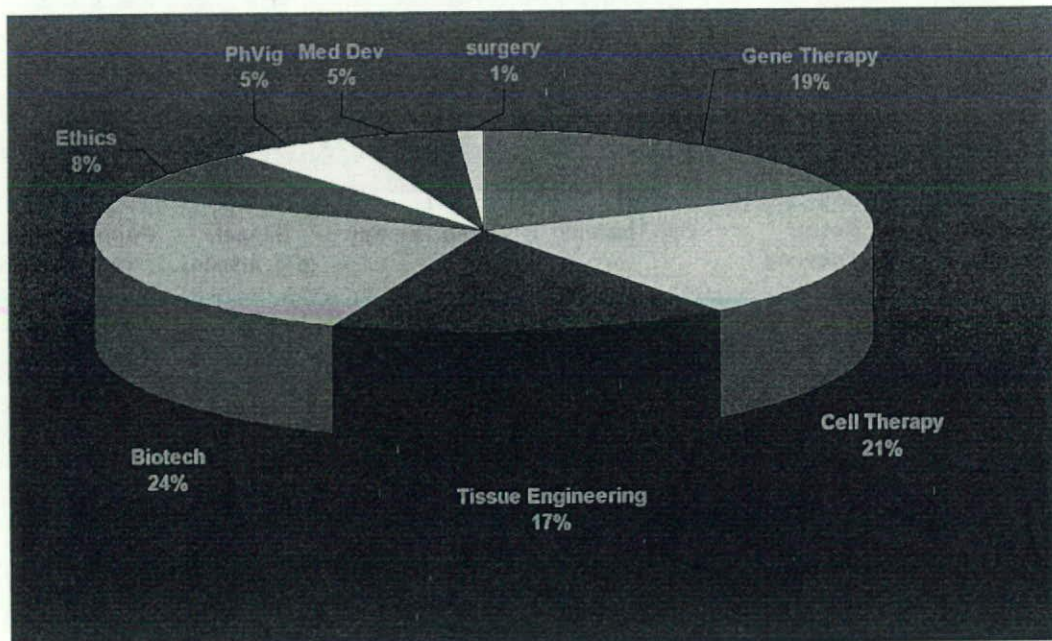


Fig.3 Fields of expertise within CAT Members and Alternates

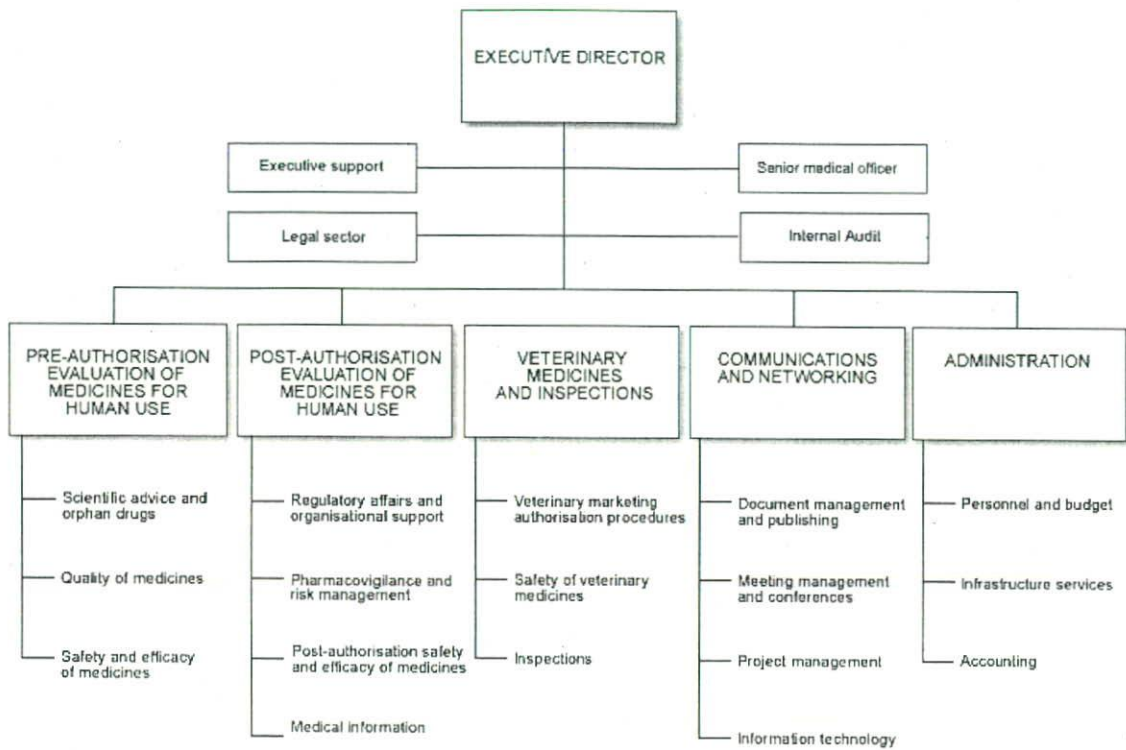


Fig.4 EMEA Organigramme

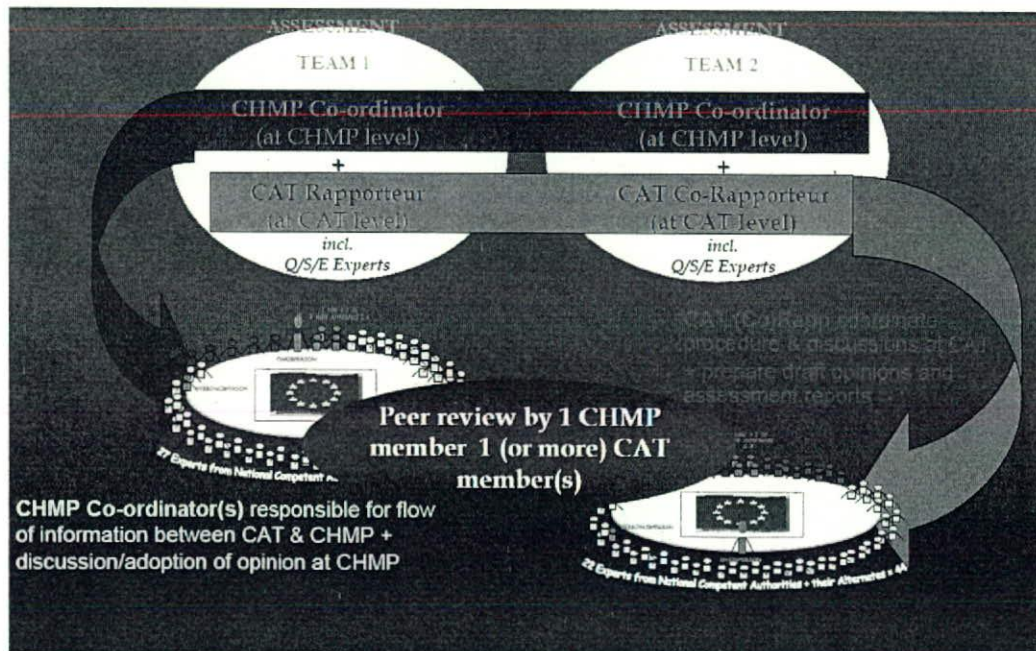


Fig.5 CAT-CHMP Assessment Teams and Committees' interactions

Supplement – CAT Members

Chair

- Christian Schneider **P D**
 Head of Division EU Cooperation/Microbiology Paul-Ehrlich-Institut Federal Agency for Sera and Vaccines
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51-59
 D-63225 Langen
 GERMANY
 Tel: +49 6103 773700
 Fax: +49 6103 771251
 PEI-CAT@pei.de

Vice-chair

- Paula Salmikangas **P D**
 Senior Researcher
 Lääkelaitos
 P.O.Box 55
 Mannerheimintie 103b
 00301 Helsinki
 FINLAND
 Tel: +358 9 47334356
 Fax: +358 9 47334350
 paula.salmikangas@nam.fi

Members nominated from within the CHMP

	Representatives	Alternates
Denmark	<ul style="list-style-type: none"> • Steffen Thirstrup P D Lægemiddelstyrelsen Axel Heides Gade 1 2300 København S DENMARK Tel: +45 44 889187 Fax: +45 44 889376 sth@dkma.dk 	<ul style="list-style-type: none"> • Mette Clausen P D Biological Assessor Lægemiddelstyrelsen Axel Heides Gade 1 2300 København S DENMARK Tel: +45 44 889245 Fax: +45 44 889232 mcl@dkma.dk
Lithuania	<ul style="list-style-type: none"> • Romaldas Mačiulaitis P D State Medicines Control Agency Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos State Medicines Control Agency 	<ul style="list-style-type: none"> • Jolanta Gulbinovic P D Vilnius University Santariskiu 2 08661 Vilnius LITHUANIA Tel: +370 5 2365013

220 Savanoriu pr.
Kaunas 3000
LITHUANIA
Tel: +370 37 408406
Fax: +370 37 408406
RomaldasMaciulaitis@vvkt.lt

Fax: +370 5 2687009
jolanta.gulbinovic@santa.lt

Portugal	<ul style="list-style-type: none"> • Beatriz Silva Lima P D Portugal INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Parque de Saúde de Lisboa Avenida do Brasil, 53 1749-004 Lisboa PORTUGAL Tel: +351 21 7985202 Fax: +351 21 7987255 beatrizlima@netcabo.pt 	<ul style="list-style-type: none"> • Margarida Menezes-Ferreira P D INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Parque de Saúde de Lisboa Avenida do Brasil, 53 1749-004 Lisboa PORTUGAL Tel: +351 21 7985251 Fax: +351 21 7987369 margarida.menezes@infarmed.pt
----------	--	---

Spain	<ul style="list-style-type: none"> • Sol Ruiz P D Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8 C/Campezo 1 28022 Madrid SPAIN Tel: +34 91 8225822 Fax: +34 91 8225892 sruiz@agemed.es 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcos Timón P D Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Parque Empresarial Las Mercedes Edificio 8 C/Campezo 1 28022 Madrid SPAIN Tel: +34 915 967882 mtimon@agemed.es
-------	--	--

Members nominated by Member States

	Representatives	Alternates
Austria	<ul style="list-style-type: none"> • Bernd Jilma P D Medical University of Vienna Department of Clinical Pharmacology Währingergürtel 18-20 1090 Vienna AUSTRIA Tel: +43 1 404002981 Fax: +43 1 404002998 bernd.jilma@meduniwien.ac.at 	<ul style="list-style-type: none"> • Ilona G. Reischl P D AGES PharmMed Schnirchgasse 9 1030 Vienna AUSTRIA Tel: +43 50555 36820 Fax: +43 50555 36809 ilona.reischl@ages.at
Belgium	<ul style="list-style-type: none"> • Bruno Flamion P D Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Eurostation Blok 2 Victor Hortaplein 40 bus 40 Eurostation Bloc 2 - 8D030 place Victor Horta, 40 / 40 B-1060 Brussels - Bruxelles BELGIUM Tel: +32 81 724332 Fax: +32 81 724329 bflamion@fundp.ac.be 	<ul style="list-style-type: none"> • Claire Beuneu P D Non clinical assessor Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Eurostation Blok 2 Victor Hortaplein 40 bus 40 Eurostation Bloc 2 - 8D030 place Victor Horta, 40 / 40 B-1060 Brussels - Bruxelles BELGIUM Tel: +32 2 5248285 Fax: +32 2 5248083 claire.beuneu@fagg.be
Bulgaria	<ul style="list-style-type: none"> • Lyubina Racheva Todorova P D Изпълнителна агенция по лекарствата 26 Yanko Sakazov Blvd 1504 Sofia BULGARIA Tel: +359 2 9442588 Fax: +359 2 9434487 lyubina.racheva@bda.bg 	<ul style="list-style-type: none"> • Rosen Georgiev P D Изпълнителна агенция по лекарствата 26 Yanko Sakazov Blvd 1504 Sofia BULGARIA Tel: +359888497762 Fax: +35929434487 rosgeorgiev@yahoo.com

Cyprus

	<ul style="list-style-type: none"> • Anna Paphitou P D Ministry of Health 7-9 Larnacos Avenue 1475 Nicosia CYPRUS Tel: +357 22 407116 Fax: +357 22 407149 apaphitou@phs.moh.gov.cy 	<ul style="list-style-type: none"> • Maria Vassiliou P D Ministry of Health 7-9 Larnacos Avenue 1475 Nicosia CYPRUS Tel: +357 22 407175 Fax: +357 22 407149 mvasiliou@phs.moh.gov.cy
Czech Republic	<ul style="list-style-type: none"> • Ivana Haunerova P D Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 CZECH REPUBLIC Tel: +420 2 72185841 Fax: +420 2 71732377 ivana.haunerova@sukl.cz 	<ul style="list-style-type: none"> • Alena Pychova P D Pharmaceutical Assessor Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 CZECH REPUBLIC Tel: +420 272 185212 alena.pychova@sukl.cz
Estonia	<ul style="list-style-type: none"> • Toivo Maimets P D University of Tartu Riia 23 51010 Tartu ESTONIA Tel: +372 737 5028 Fax: +372 742 0286 Toivo.Maimets@ut.ee 	<ul style="list-style-type: none"> • Agu Teeveer P D Head of Dep. Ravimiamet 1 Nooruse Street 50411 Tartu ESTONIA Tel: +37 273 74140 Fax: +37 273 74142 agu.teeveer@ravimiamet.ee
Finland	<ul style="list-style-type: none"> • Paula Salmikangas P D Senior Researcher Lääkelaitos P.O.Box 55 Mannerheimintie 103b 00301 Helsinki FINLAND Tel: +358 9 47334356 Fax: +358 9 47334350 paula.salmikangas@nam.fi 	<ul style="list-style-type: none"> • Taina Methuen P D Lääkelaitos P.O.Box 55 Mannerheimintie 103b 00301 Helsinki FINLAND Tel: +358 9 4733 4412 taina.methuen@nam.fi
France	<ul style="list-style-type: none"> • Jean-Hugues Trouvin P D Agence Generale des Equipements et Produits de Sante - Etablissement Pharmaceutique des Hopitaux de Paris (AGEPS-EPHP) 7 Rue du Fer à Moulin BP 09 75221 Paris Cedex 05 FRANCE Tel: +33 1 46691537 jean-hugues.trouvin@afssaps.sante.fr 	<ul style="list-style-type: none"> • Sophie Lucas P D Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex FRANCE Tel: +33 1 55873512 Fax: +33 1 55873492 sophie.lucas-samuel@afssaps.sante.fr
Germany	<ul style="list-style-type: none"> • Nomination Awaited 	<ul style="list-style-type: none"> • Egbert Flory P D Head of Section Somatic Cell Therapeutics Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich Strasse 51-59 D-63225 Langen GERMANY Tel: +49 6103 775205 Fax: +49 6103 771255 floeg@pei.de
Greece	<ul style="list-style-type: none"> • Asterios Tsiftoglou P D Aristotle University of Thessaloniki School of Health Lab of Pharmacology 54124 Thessaloniki GREECE Tel: +30 23 10997631 Fax: +30 23 10997618 tsif@pharm.auth.gr 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasileios Kokkas P D Aristotle University of Thessaloniki Panepistimioupoli APTH 541 24 Thessaloniki GREECE Tel: +30 2310 999324 Fax: +30 2310 999303 kokkasba@med.auth.gr
Hungary	<ul style="list-style-type: none"> • Balázs Sarkadi P D National Blood Service 	<ul style="list-style-type: none"> • Nomination Awaited

Dioszegi 64
1113 Budapest
HUNGARY
Tel: +36 1 3724326
Fax: +36 1 3724353
sarkadi@biomembrane.hu

Iceland	<ul style="list-style-type: none">• Kolbeinn Gudmundsson P D Clinical Assessor Lyfjastofnun Eiðistorg 13-15 IS-170 Seltjarnarnes ICELAND Tel: +354 520 2100 Fax: +354 520 2100 kolbeinn@imca.is	<ul style="list-style-type: none">• Nomination Awaited
Ireland	<ul style="list-style-type: none">• Maura O'Donovan P D Bord Leigheasra na hÉireann Kevin O'Malley House The Earlsfort Centre Earlsfort Terrace 2 Dublin IRELAND Tel: +353 1676 4971 Fax: +353 1676 7836 maura.odonovan@imb.ie	<ul style="list-style-type: none">• Niall MacAleenan P D Pre-market Evaluation Manager Bord Leigheasra na hÉireann Kevin O'Malley House The Earlsfort Centre Earlsfort Terrace 2 Dublin IRELAND Tel: +353 1 6764971 niall.macaleenan@imb.ie
Italy	<ul style="list-style-type: none">• Giovanni Migliaccio P D Agenzia Italiana del Farmaco Via della Sierra Nevada 60 00144 Roma ITALY Tel: +39 06 49902576 Fax: +39 06 49387143 migliacci@iss.it	<ul style="list-style-type: none">• Maria Cristina Galli P D Istituto Superiore di Sanità Viale Regina Elena, 299 00161 Rome ITALY Tel: +39 06 49902780 Fax: +39 06 49387143/2530 mc.galli@iss.it
Latvia	<ul style="list-style-type: none">• Janis Ancans P D Paula Stradins Clinical University Hospital LV 1002 Rīga LATVIA Tel: +37 1 26494422 Fax: +37 1 67034868 janis.ancans@lu.lv	<ul style="list-style-type: none">• Aija Linē P D Latvian Biomedical Research and Study Centre Ratsupites Iela 1 LV 1067 Rīga LATVIA Tel: +371 6 7808208 Fax: +371 6 7442407 aija@biomed.lu.lv
Luxembourg	<ul style="list-style-type: none">• Guy Berchem P D Centre Hospitalier de Luxembourg 4 rue E Barblé 1210 Luxembourg LUXEMBOURG Tel: +352 441 12084 Fax: +352 441 215 berchem.guy@chl.lu	<ul style="list-style-type: none">• Nomination Awaited
Malta	<ul style="list-style-type: none">• Anthony Samuel P D Mater Dei Hospital B'Kara Bypass Tal-Qroqq MSD2090 Msida MALTA Tel: +356 2545 6748 Fax: +356 2545 6748 anthony.samuel@gov.mt	<ul style="list-style-type: none">• Nomination Awaited
Netherlands	<ul style="list-style-type: none">• Hans Ovelgönne P D Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 3720 BA Bilthoven NETHERLANDS Tel: +31 30 2744551 Fax: +31 30 2744422	<ul style="list-style-type: none">• Nomination Awaited

Norway	<ul style="list-style-type: none">• Marit Hystad P D Clinical Assessor Statens Legemiddelverk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo NORWAY Tel: +47 22 897700 marit.hystad@noma.no	<ul style="list-style-type: none">• Nomination Awaited
Poland	<ul style="list-style-type: none">• Andrzej Marliusz Fal P D Wroclaw Medical University Pasteura 1 50-367 Wroclaw POLAND Tel: +48 71 7332414 Fax: +48 71 7956424 amfal@pro.onet.pl	<ul style="list-style-type: none">• Tomasz Krzysztof Chwalinski P D The Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology Roentgena 5 02781 Warszawa POLAND Tel: +48 22 8946243 pepin@col.waw.pl
Romania	<ul style="list-style-type: none">• Anca Stela Moraru P D AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI Str. Aviator Sănătescu 48 Sector 1 011478 Bucharest ROMANIA Tel: +40 21 3171102 Fax: +40 21 3162178 anca.moraru@anm.ro	<ul style="list-style-type: none">• Nela Vilceanu P D AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI Aviator Sanatescu Str 48 Sector 1 011478 Bucharest ROMANIA Tel: +40 2 13161079 Fax: +40 2 13163497 nela.vilceanu@anm.ro
Slovakia	<ul style="list-style-type: none">• Peter Turcáni P D Faculty of Pharmacy Comenius University Odbojarov 10 832 32 Bratislava SLOVAK REPUBLIC peter.turcani@faneba.sk	<ul style="list-style-type: none">• Mikuláš Hrubíško P D Slovenská Zdravotnícka Univerzita Limbová 12-14 83303 Bratislava SLOVAK REPUBLIC Tel: +421 2 68673243 Fax: +421 2 63532167 hrubisko@npba.sk
Slovenia	<ul style="list-style-type: none">• Robert Zorec P D Univerza v Ljubljani Medicinska fakultete Zaloška 4 1000 Ljubljana SLOVENIA Tel: +38 61 5437080 Fax: +38 61 5437036 robert.zorec@mf.uni-lj.si	<ul style="list-style-type: none">• Petra Marinko P D Head of Sector Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Ptujška ulica 21 SI - 1000 Ljubljana SLOVENIA Tel: +386 8 2000500 Fax: +386 8 2000 510 petra.marinko@jazmp.si
Sweden	<ul style="list-style-type: none">• Lennart Åkerblom P D Läkemedelsverket Dag Hammarskjölds väg 42 751 83 Uppsala SWEDEN Tel: +46 18 174753 Fax: +46 18 548566 lennart.akerblom@mpa.se	<ul style="list-style-type: none">• Wing Cheng P D Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala SWEDEN Tel: +4618174600 Fax: +4618503115 wing.cheng@mpa.se
United Kingdom	<ul style="list-style-type: none">• Gopalan Narayanan P D Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Market Towers 1 Nine Elms Lane Vauxhall London SW8 5NQ UNITED KINGDOM Tel: +44 20 70842296	<ul style="list-style-type: none">• George Andrew Crosbie P D Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Market Towers 1 Nine Elms Lane Vauxhall London SW8 5NQ UNITED KINGDOM Tel: 442070843283