

Table 2 Relative abundances of five N-linked glycans from three different lots of MKN45 cells

	Peak Area (%)				SD	RSD
	Lot1	Lot2	Lot3	Average		
a	20.5	17.9	20.4	19.6	1.47	7.51 %
b	19.7	18.2	17.9	18.6	0.915	4.91 %
c	22.5	23.9	22.4	22.9	0.854	3.72 %
d	21.5	22.1	22.3	21.9	0.386	1.76 %
e	15.9	17.9	16.3	16.9	1.02	6.06%

Table 3 Expression level of three characteristic glycan species on cancer cells

	MKN45	MKN7	PANC1	BxPC3	HCT15	LS174T	U937	K562	Jurkat	HL-60
Bisecting GlcNAc	+	+	+	++	+	+	++	++	-	+
Polylectosamine -type	+	-	++	++	++	+	+	+	++	+++
Sulfated glycans	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」

分担研究報告書

未承認のヒト細胞・組織加工製品の特殊状況下における臨床使用に関する海外の制度

研究分担者：佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・第2室・室長

研究要旨

国内でのヒト細胞組織・加工製品の開発初期におけるドナーおよび患者の安全性を確保するために必要な手続き上・品質上の要件を明らかにすることを目指し、欧米における医薬品・医療機器販売承認の例外的制度であるコンパッショネート・ユースおよびホスピタル・イグゼンプションに関し、通常の販売承認制度との兼ね合い、対象となる医薬品や患者の選定、未承認薬提供者の限定（製造販売業者、医師、その他）、未承認薬の安定供給の確保、安全性の確保などの課題に関して調査を行った。その結果、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」のような我が国に固有のトラックを使いつつ、国際的に妥当性を主張できる細胞・組織加工製品開発を進めるビジネスモデルを構築しようとする際には、コンパッショネート・ユースおよびホスピタル・イグゼンプションといった欧米の例外規定における各規制当局の原則および論理を参考とすることが有用と考えられた。

A. 研究目的

再生医療や細胞治療のツールとして使用することを目的に、細胞または組織を加工した医薬品または医療機器は、「細胞・組織加工医薬品等」（細胞・組織加工製品）と呼ばれている。わが国で新規の細胞・組織加工製品の実用化するには3つのトラックがある。1つは治験を行った上で厚生労働省の承認を受け、保険適用医療として実現する方法である。第2のトラックは、医薬品・医療機器の開発を目的としない臨床研究の成果に基づく、先進医療・高度医療評価制度による医療としての実用化である。さらに、これら2つのトラックのほかに、医師の責任と患者の同意の上で、医師法にしたがった保険適用外医療として実用化すると

いう第3のトラックが存在する。しかし、先進医療・高度医療評価制度による医療では実施可能な医療機関が限られると同時に製品の有効性・安全性・品質にばらつきが生じることが懸念される。また、開発に多くの投資を要する新規製品を用いた保険適用外医療は非常に高額となりやすい上に、その有効性および安全性の評価を国が実施していないだけでなく、わが国には保険適用外医療の有効性・安全性情報を国ないしその他の公共ドメインが収集・集約するシステムすら存在しない。したがって、国民に対して広く機会均等、かつ有効で安全な医療を提供するという意味においては、治験を通じて薬事法上の承認を得ることが望ましい。

ただし、わが国における細胞・組織加工製品の開発は、医師の裁量による臨床研究として行われる場合が多いことが特徴的である。細胞・組織加工製品を用いた臨床研究を実施する際には、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」従うことが要求され、研究の新規性等に関する厚生労働大臣の意見を踏まえる必要があるとされているが、それ以外の薬事規制の適用を受けないので、治験と比較した場合、実施するうえでの費用・労力が少なく済む。このことが治験よりも臨床研究が選択される大きな理由となっている。臨床研究のトラックでは将来的に薬事承認による実用化を目指すことも可能だが、そうすると、研究を実施する主体者である臨床医等にとっては、薬事承認を見据えた開発の在り方、データの取り方などが非常に把握しづらいという現状がある。臨床研究は治験ではないので国内規制当局(PMDA)の治験相談を受けることも現時点では不可能である。また、臨床研究では GCP (Good Clinical Practice)の遵守が義務付けられていないため、薬事承認の要件に叶うデータの質が確保されず、治験を実施し直さなければならないケースが生じるという問題もある。これらの問題は、細胞・組織加工製品の評価をまず臨床研究として開始してから、最終的に薬事法上の承認を得るという開発モデルの長期化(=特許権のある商業年数の減少)をもたらす点で大きな問題となっている。

一方、米国および EU においては、細胞・組織加工製品を臨床において使用する場合には、純粋に治療法研究を目的とするもの(非商業的臨床試験、日本の臨床研究に相

当)であれ、販売承認を目的とするもの(商業的臨床試験、日本の治験に相当)であれ、同一の枠組み、同一の審査基準によって規制され、臨床試験の承認または販売承認を受けなければならない。これは、「リスクが同様ならば同様の規制をかける」という彼らの「リスクベースアプローチの原則」を反映したものであるが、その副産物として、研究として取得したデータでも薬事承認の要件に沿っているため、即時に企業に技術移転出来るというメリットを生み出されている。

しかしながら、臨床研究と治験との区別がないということも良いこと尽くめではない。例えば、大学病院等での臨床研究にも治験並みの倫理的・科学的基準(GCP)が適用されることになり、多大な費用と労力が要求されてしまう。実際、国際的 GCP 基準である ICH-GCP が欧州各国で適用されるようになってからは大学病院等での臨床研究件数が激減したとの報告もある(McMahon AD *et al.*, *PLoS Medicine* 2009;6:e1000131; Stewart P *et al.*, *BMJ* 2008;337:1085-1087)。こうしたことから最近では、臨床研究の支援体制の更なる充実を図るだけでなく、別の活路として未承認薬の人道的使用制度(コンパッションエート・ユース, Compassionate Use)や病院特例制度(ホスピタル・イグゼンプション, Hospital Exemption)を再生医療・細胞治療製品の開発の初期段階に組み入れようとする動きを見せる国(たとえば英国)も現れてきている。

「コンパッションエート・ユース」とは、基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者の

救済を目的として、代替療法がない等の限定的状況において未承認薬の使用を認める制度である。欧米ではすでに導入されており、日本では現在、実施のための検討が行われているものの制度化されてはいない。また、「ホスピタル・イグゼンプション」とは EU 特有の制度で、一定の品質等の条件が確保されるならば、EU 加盟各国内での小規模・非反復的な細胞・組織加工製品（ならびに遺伝子治療薬）の製造とその使用を、EU 総体としての販売承認ではなく、当該加盟国の裁量により承認可能とする制度である。

翻ってわが国の現行の厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」では、わが国における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」の対象疾患は、以下の3要件に適合する必要があるとされている；すなわち（1）重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること、（2）ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予想されるものであること、（3）被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること、の3要件に見合わなければならない。かつ、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」では細胞・組織加工製品は小規模で比較的半反復的な製造・使用である場合も多い。さらに、当然のことながら、「ヒト細胞組織・加工製品を用いた臨床研究」とは未承認の医薬品・医療機器の使用の一種に他ならない。これらを総合して考えれば、未承認のヒト

細胞組織・加工製品を欧米において「コンパッショネート・ユース」もしくは「ホスピタル・イグゼンプション」の枠組みで使用することと、日本においてこれらを「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」で使用することとは対象疾患に関する前提条件などに共通する部分が多いことがわかる。

そこで、本研究では、国内でのヒト細胞組織・加工製品の開発初期におけるドナーおよび患者の安全性を確保するために必要な手続き上・品質上の要件を明らかにすることを目指し、欧米における医薬品・医療機器販売承認の例外的制度である「コンパッショネート・ユース」もしくは「ホスピタル・イグゼンプション」に関し、通常の販売承認制度との兼ね合い、対象となる医薬品や患者の選定、未承認薬提供者の限定（製造販売業者、医師、その他）、未承認薬の安定供給の確保、安全性の確保などの課題に関する調査を行った。

B. 研究方法

出版物・インターネット上にある情報を収集すると同時に、表1に掲げる欧米の各研究機関の担当者にインタビューを実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査型研究のため、国立医薬品食品衛生研究所の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等にある倫理面の審査・承認が必要とはならなかった。

C. 研究結果

C-1 米国のコンパッショネート・ユース

米国では販売未承認の製品の臨床での使

用を可能にする制度がいくつかある。これはあくまで例外的な措置であって、基本的には研究ではないものの、臨床試験として FDA に登録する必要がある。これらの制度は広い意味ではいわゆるコンパッション・ユースに相当するが、米国では “Compassionate Use” は狭義には、個人ないし少数の患者への販売未承認の製品の例外的使用を認める制度である Single Patient IND (Individual Patient IND) (医薬品・生物製剤) および Single Patient/Small Group Access (医療機器) を指す。

C-1-1 医薬品・生物製剤

C-1-1-1 Emergency Use IND (緊急使用 IND)

21 CFR 312.36 にもとづく措置で、通常の 21 CFR 312.23 および 312.34 に従った IND 申請を行う時間がない緊急時に FDA が試験的な医薬品の使用を承認する制度。進行中の臨床試験プロトコルの被験者基準に合致しない患者、あるいは承認を受けた臨床試験が存在しない場合にも適用される。適用を受けようとする場合には医師は迅速な手段で FDA (生物製剤の場合は CBER) に連絡をする。当該製品の輸送・使用に関する承認は FDA 担当から電話で伝達されることもある。

C-1-1-2 Treatment Use (未承認医薬品の治療目的使用)

21 CFR 312.34 にもとづく措置。他に同等もしくは十分な治療薬ないし治療法が存在しない患者の、重篤で生命の逼迫した病態に対し、販売未承認の医薬品が臨床試験

段階にある場合があり、臨床試験の結果次第では、治療プロトコル (treatment protocol) ないし治療 IND (treatment IND) に従って、臨床試験プロトコル外の患者にも使用することが認められる。この制度は、有望な新薬を通常の販売承認よりも前の、可能な限り開発段階の早い時期から、重篤な疾患の患者が利用できるようにするためのものであり、当該医薬品の安全性や有効性についての追加的なデータを得ることも目的としている。重篤な疾患に対しては、本制度は通常、有効性・安全性を示す予備的根拠が揃う第 III 相臨床試験中か臨床試験がすべて完了した段階で適用されことになるが、適切と判断されるならば第 II 相試験の段階でも適用されうる。生命の逼迫した疾患に対しては、第 III 相試験よりも早い段階で適用されうるが、第 II 相試験よりも早い段階での適用は通常ありえない。この制度で言う Treatment Use には試験中の診断薬の使用も含まれる。また、セーフガードとしてインフォームドコンセントや施設倫理委員会 (IRB) の承認などが必要で、IND 安全性報告書を提出する必要がある。

C-1-1-3 Single Patient IND (Individual Patient IND, 個人患者 IND)

個人患者に使用する目的で販売未承認の医薬品を得るためにも IND 申請が必要となる。その場合には医師はまず、当該医薬品の供給に関して医薬品製造業者の意思確認を行う必要がある、合意が成立した後、FDA に対して IND を提出しなければならない。緊急の場合には、上記 Emergency Use IND の制度を利用するが、緊急でない場合には、書面で IND 申請を行う。後者を

Single Patient IND（または Individual Patient IND）という。Single Patient IND 申請には、

- 1) Emergency Use IND 申請か Single Patient IND 申請かの判断
- 2) 患者の症状・治療歴・治療効果・申請の必要性の説明（他の選択肢等）
- 3) 治療計画
- 4) 製造法および品質管理関連（CMC）の情報および薬理・毒性関連情報
- 5) インフォームドコンセント
- 6) 治療担当医の資格
- 7) FDA1571 様式（IND 申請書）
- 8) 連絡先（電話・FAX 番号）

に関する情報が必要となる。

C-1-2 医療機器

通常、販売未承認の医療機器は、一定の基準を満たしたヒトを対象とする承認済みの臨床試験を通じて、被験者に対してのみ使用される。また、そうした医療機器は、臨床試験に参加する臨床医によって、承認済みの試験プロトコルに従ってのみ使用される。しかし、医療製品業者には、患者の生命を救うため、あるいは他に治療法のない重篤な疾患・病態にある患者を支えるため、販売未承認の医療機器の使用を決意するような状況に置かれるようなことがありうる。こうした状況に直面した患者および医師は、FDA が規定する 4 種の仕組み、すなわち i) Emergency Use, ii) Compassionate Use (Single Patient/Small Group Access), iii) Treatment Use, iv) Continued Access のいずれかを通じ、試験中の医療機器にアクセスすることができる。

C-1-2-1 Emergency Use（緊急使用）

承認済みの臨床試験計画にはない方法で、または臨床試験に参加していない医師により、試験中の医療機器を使う必要が生じた場合は、緊急の事態とみなされる。販売未承認の医療機器の Emergency Use は IDE 承認前でも承認後でもありうる。Emergency Use を実施するための要件は、

- 1) 命が危険にさらされている、または重篤な疾患・病態にあること
- 2) 他に治療の選択肢がないこと
- 3) FDA の承認を得る時間がないこと

が挙げられる。臨床試験中にプロトコル外の患者の命が危険にさらされ、かつインフォームドコンセントも取れないほど逼迫した状況にあるというのは、特殊なケースであり、インフォームドコンセントを免除するための特殊な規定に合致していなければならない。これに加えて、施設倫理委員会（IRB）や試験に参加していない医師により、審査され承認される必要がある。また、申請者は緊急使用のための IDE 申請を別途 FDA に提出しなければならない。なお、インフォームドコンセントの免除の条件は、21CFR 50.24 に記されている。

C-1-2-2 Single Patient/Small Group Access（個人患者／小集団適用、Compassionate Use）

臨床試験の基準に合致しない患者（または数名の患者集団）だが、担当医師がその患者の疾患・病態の治療・診断に有益だと判断した場合、試験中の医療機器を当該患者に使用するための規定である。基本的には個人患者に適用されるが、患者の小グループに対して適用されることもありうる。

Single Patient/Small Group Access の要件は、

- 1) 重篤な疾患・病態にあること
- 2) 他に治療の選択肢がないこと

が挙げられる。

実施のタイミングは臨床試験が進行中の時となる。この規定により未承認医療機器を使用する場合には、申請者が事前に IDE サプリメントを FDA に提出する。IDE サプリメントには、

- 3) 患者の容態と治療を必要とする状況
- 4) 他の方法では不十分である理由および試験中の機器を使用することにより予想されるリスクが疾患・病態の予想されるリスクよりも大きくはないという理由
- 5) 当該患者を治療するためには、承認済み臨床プロトコールの中でどの点を変更すべきか
- 6) 患者を保護するために従うべき措置（インフォームドコンセント、IRB 議長の同意、施設からの許可、関与しない医師からの独自の評価、IDE 申請者からの承認）
- 7) 対象患者数

が記載されていないなければならない。

なお、医師は FDA からの機器使用の承認があるまでサプリメントに記載のある患者の治療をしてはならない。また、フォローアップの報告を、患者の治療成績に関する概要を示した IDE サプリメントという形で FDA に提出しなくてはならない。

C-1-2-3 Treatment Use (未承認医療機器の治療目的使用)

21 CFR 812.36 にもとづく措置。臨床試

験が進行中または販売承認の最終判断が下りる前に実施される。

IDE 承認においては、臨床施設の最大数および被験者の最大数が決められている。ただし、臨床試験の途中で、対象機器の有効性を示唆するデータが出た場合、命が危険にさらされているか重篤な疾患をもつ患者を追加して試験を拡大することができる。そのためは、

- 1) 患者の命が危険にさらされている、または重篤な疾患・病態にあること
- 2) 他に同等ないし十分な治療の選択肢がないこと
- 3) 管理の行き届いた臨床試験であること
- 4) 申請者が販売承認を目指していること
- 5) 承認された臨床試験の妨げにならないこと

という要件が満たされなければならない。絶望的な病気にある患者に可能な限り早く有望な新規医療機器を提供できると同時に、追加の安全性・有効性データを得ることが可能となる。Treatment Use としての使用は、重篤な疾患の場合には通常、すべての臨床試験が済んでから可能となるが、命が危険にさらされている場合（放置すれば数か月以内に死亡する可能性または夭逝する可能性のある場合）にはすべての臨床試験が終了しなくても可能となる場合がある。なお、この制度で言う Treatment Use には試験中の診断用機器の使用も含まれる。Treatment Use のためには申請者が FDA に対して Treatment IDE (治療 IDE) 申請をする必要がある。FDA は申請受理から 30 日以内に結論を下す。Treatment IDE の承認を受けた場合、当該機器を使用する医療従事者は「研究者」とみなされ、21 CFR 812

(IDEの規定)、21 CFR 50 (インフォームドコンセントの規定)、21 CFR 56 (施設内倫理委員会による審査の規定)に従わなければならない。また、Treatment IDEの申請者は販売承認が下りるまで、Treatment Use 実施施設のすべてとFDAに対し、半ば定期的に成果報告書を提出しなければならない。販売承認が下りた後は、成果報告書を定期的に(最低でも1年に1度)を提出するとともに、他の報告書に関してもIDEの規定(21 CFR 812.150)に従って提出する。

C-1-2-4 Continued Access (継続使用)

未承認医療機器の臨床試験が完了した後、申請者による販売承認申請の準備中ないしFDAによる販売承認の申請中に当該機器が使用可能にする目的で、FDAは臨床試験の参加者の登録継続を許可することができる。これをContinued Access (継続使用)という。その要件として、

- 1) 公衆衛生上の必要性があること、または
- 2) 当該危機が有効であり安全上の重大な懸念がないという予備的な証拠があること

の2点が必要とされる。Continued Access 販売承認申請を申請者が準備している間、もしくは機器評価室が審査している間に臨床試験への登録継続を行うことを「試験延長」(extended investigation)と言う。試験延長により、患者および医師は当該機器を使用することができ、追加の安全性・有効性データを得て、販売承認を支持したり当該機器に関する新たな課題を提供したりすることができる。Continued Access にはContinued Access Policy (継続使用政策:

Continued Access to Investigational Devices During PMA Preparation and Review, 1996年7月, D96-1/ODE/CDRH/FDA)が適用され、申請者は試験継続の請求をIDEサブリメントとして提出しなければならない。IDEサブリメントに記載すべき情報としては、

- 1) 継続の妥当性
- 2) IDEの下で得られた予備的な安全性・有効性データの概要
- 3) 当該機器によって生じるリスクに関する簡単な考察
- 4) 登録継続の予定規模(施設数および参加者の数)
- 5) 元々の臨床試験のプロトコールとの違いと継続時の研究目的
- 6) 当該機器の販売承認/許可の取得に関する申請者側の状況に関する簡単な考察

が必要となる。Treatment IDEの規制とContinued Access Policyとはかなり重複がある。Treatment IDEは、有効性・安全性に関して有望な証拠がIDEによる臨床試験で得られれば臨床試験の早期に申請できるため、IDEの早い段階で広範囲の患者に機器を提供することができる。ただし、Treatment IDEの規制はContinued Accessよりも適用範囲が狭く、生命が危機的ないし重篤な疾患・病態である場合のみを対象としている。一方、臨床試験の終了後に適用されるContinued Access Policyは、あらゆる臨床試験が対象となる。

C-1-2-5 HDE (人道機器適用免除)

米国内で州を越えた流通を介して製造・販売される細胞・組織加工医療機器

(351HCT/P)については、原則的には連邦政府 (FDA) からの販売承認を受けなければならない。これを市販前承認申請 (Premarket Approval, PMA) という。ただし、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 (人道機器適用免除, HDE) という制度がある (21 CFR 814.100-126)。HDE は正確にはコンパッショネート・ユースではなく、販売承認の一種であり、どちらかというところオーファンドラッグ開発促進策に近いものであるが、対象疾患が希少疾病ならば有効性の立証を免除して、すなわち通常の医療機器の承認要件を緩和したうえで販売承認を行うという点で、コンパッショネート・ユース制度の思想と重なる部分が多い。

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は人道用機器 (HUD, Humanitarian Use Device) と呼ばれている。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、予想されるベネフィットの説明で代えことができ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。従って、安全性評価に関しては IDE 下での臨床試験 (治験) を実施する必要がある。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)。HDE の審査期間は 75 日以内と規定されている。

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 (ただし、承認されているが効果は立証されていないこと、および HUD であることを表示する義務がある)。また、HUD の使用量については、定期報告の義務がある。

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。

食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) 第 520 条(m)項 (21 USC 360j) によって、HUD は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。機器あたり 250 米ドル以上請求する場合には、個別口座による報告、責任者が開発費等を超えないことを証明する必要がある。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 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。

C-2 EU の例外的制度

EU では、医薬品の 1 類型として先端医療医薬品 (ATMP, advanced therapy medicinal product) というものがあり、これには、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、組織工学製品が含まれる。細胞・組織を利用した製品のうち、自己、同種または異種の生きた細胞を含み、その細胞に「実質的加工」(細胞の機能または特性の改変、例えば、培養、活性化、機器・足場との複合化など) を施したもので、一定の工程で、工業的 (大規模・反復的) に製造したものであり、かつその作用の主様式が細胞の生化学的・免疫学的・代謝的機能によるものならば「体細胞治療薬」と呼ばれ、作用の主様式が細胞の物理的・構造的機能によるならば組織工学製品と分類される。しかしながら米国とは違って、いずれにしても、医薬品として規制を受け、販売承認に関しては欧州医薬品庁 (EMA) による中央審査を受ける必要がある。

EU 加盟国内でヒト細胞・組織加工医療製品 (体細胞治療薬ないし組織工学製品) を EU 加盟国の製造承認ならびに EMA の中央審査による販売承認の枠外で使用する

根拠としては、Regulation (EC) No 1394/2007 Article 28 にある「病院免除」“Hospital Exemption”がある。また、ATMP に限らず広く販売未承認の医療製品に適用される使用の例外規定として、Directive 2001/83/EC Article 5 (1)を根拠とする「特別免除」“Special Exemption” (National Compassionate Use, Named Patient Exemption) および Regulation (EC) No 726/2004 Article 83 (1)を根拠とする “Compassionate Use” がある。広義には “Special Exemption” もコンパッショネート・ユースである。

Hospital Exemption は対象疾患に応じて適用されるものではなく、製造・対象患者の規模によって適用されるものであり、コンパッショネート・ユースとは異なる。

C-2-1 コンパッショネート・ユース (Reg (EC) No 726/2004 Article 83 (1))

Regulation (EC) No 726/2004 Article 83 (1)を根拠とする Compassionate Use は慢性的もしくは重度の衰弱をもたらす疾患や生命に関わると考えられる疾患を持ち、かつ既に承認済みの医療製品では十分な治療ができない患者群 (患者個人ではない) に対して未承認医療製品を使用することとされる。この意味での Compassionate Use の適用を受けることが可能な医療製品は、販売承認申請予定の品目もしくは臨床試験中の品目である必要があります、既に承認済みの医療製品の適用外使用 (off-label use) であってはならない。また、EMA の中央審査の対象となる品目でなければならぬ (EMEA/27170/2006)。Compassionate Use の適用を決定した場合には EU 加盟国

はその旨を EMA に連絡する。EMA のヒト向け医療製品委員会 (CHMP) は使用条件・販売条件・患者に関する意見を述べる事ができる。製品の使用についてはデータを収集し、定期的に使用条件を更新する必要がある。Article 83 (1) に基づく Compassionate Use は各国独自の Compassionate Use のスキーム (後述の Special Exemption) と相反するものではなく、未承認医療製品を特定の患者のために使用できるようにする際の要件を各国間で調和させるためにある。

C-2-2 「特別免除」 “Special Exemption”

Directive 2001/83/EC Article 5 (1) を根拠とする Special Exemption は「患者からの全くの自発的な要望 (*bona fide unsolicited order*) に応じて供される医療製品で、医療資格者の仕様に基いて調製され、医療資格者が自らの直接的かつ個人的な責任において使用するためのもの」については販売承認を受ける必要がないという制度であり、EU 加盟各国の裁量で実施可能である。Special Exemption の枠組みでは製品の供給は *ad hoc* である必要があるが、生産は *ad hoc* である必要はないと解釈されており、販売承認はないが入手可能といった医療製品の使用が可能とされる。National Compassionate Use と考えられ、患者個人が対象の場合には Named Patient Exemption とも言われる。医薬品開発のライフサイクルの中の様々なステップで患者が新薬・新規医療機器にアクセスできる機会を提供する意味合いがあり、例えば、臨床試験第 III 相にある医療製品を臨床試験参加基準に合致しなかった患者に使用する

場合や、臨床試験第 III 相の修了した医療製品を販売承認が出る前に使用する場合、あるいは販売承認と保険適用が世界的に求められているにも拘わらず上市が進まない製品を使用する場合などが想定される。ただし、Special Exemption の枠組みによる未承認医療製品の使用に関しては、その科学的合理性、供給ルート、安全性及び品質が課題とされている。これら課題に関し、EU では仏国のように制度的な整備を進めている国も存在する (後述 ATU 制度参照)。

C-2-3 コンパッションネート・ユース vs. 臨床試験

“Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004” (EMEA/27170/2006) によれば、「方法論的な観点からすれば、医療製品の有効性・安全性について信頼性が高くかつ意味あるデータを得る手段としては臨床試験以外の手段はありえない。Compassionate Use のプログラムの中で安全性データは集められるかもしれないが、十分にデザイン・コントロールされた臨床試験の代替とはなり得ない。臨床試験は医療製品のリスク/ベネフィットのバランスに関する基本的な情報を引き出すために行われるものであり、その実施や継続が Compassionate Use により遅くなるようなことがあってはならない。したがって、患者には Compassionate Use の選択肢を採らせる前に臨床試験に参加してもらうことを考慮すべきである」とされている。

C-2-4 ホスピタル・イグゼンプション

“Hospital Exemption”

ホスピタル・イグゼンプションは、販売未承認の ATMP について、

- 1) 特定の一患者向けの特注品の処方箋に従って、
- 2) 固有の品質基準に基づき
- 3) 非反復的に製造され、
- 4) 医療従事者の職務責任の下、
- 5) 同一加盟国内で
- 6) 単一病院において使用される

条件を満たす場合には EMA の中央審査の対象とならないという規定である

(Regulation (EC) No 1394/2007 Article 28)。ただし、ホスピタル・イグゼンプションの枠組みにおいては、製造・使用国における製造・品質に関する承認、ファーマコビジランス、トレーサビリティの確保が必要となる。

ホスピタル・イグゼンプションの規定が EMA の規制の中に盛り込まれた背景には、医師には患者にとって最良の選択だと思える処方を行える自由 (Freedom of Prescription) があるという考え方が臨床現場で浸透しており、すでに小スケールで ATMP の開発を行う病院があつて、規制要件と開発の自由度とのバランスについて EU 加盟国間で議論がまとまっていないということがある。したがって、EU 加盟国は、各国の状況におうじて Hospital Exemption の規定を国内規制の中に盛り込むことになっている。

C-3 英国におけるホスピタル・イグゼンプションの考え方

ホスピタル・イグゼンプションの根拠となる Regulation (EC) No 1394/2007 は比較

的新しい規則であり、対応した国内規制の整備が完了していない EU 加盟国も多い中、英国はいち早くホスピタル・イグゼンプションの国内運用に関するガイダンス (案) を策定し、2009 年に公開している (Draft guidance for comment on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme for advanced therapy medicinal products)。2008 年 12 月から 2011 年 12 月 (組織工学製品については 2012 年 12 月) までは ATMP に関する EMA 中央審査制度の移行期にあたり、イギリスのホスピタル・イグゼンプションに関する規定も最終版は近日中に定められる予定となっているが、このガイダンス (案) から、ホスピタル・イグゼンプション制度の運用・活用に関する MHRA の姿勢を伺うことができる。

C-3-1 ホスピタル・イグゼンプション (Hospital Exemption) と特別免除 (Special Exemption) との関係

Hospital Exemption と Special Exemption とは法的には全く異なる枠組みではあるが、内容の点で似通ったところもある。いずれの枠組みの場合も、イギリス国内での未承認医療製品の使用ということになるが、それぞれの枠組みに応じた製造者免許が必要となる。EU では治験薬の製造の際には QP (Qualified Person, 製造責任者) を立てることが必要だが、これら 2 つの枠組みにおいては必要とされない。

Special Exemption の枠組みでは、患者の特別な要望に応えるために、必要な未承認医療製品を医師 (もしくはその他の処方者) が発注することを認めている。つまり、

Special Exemption の枠組みは基本的には ATMP に限らず、いかなる医療製品に対しても適用され得る。処方者の要求に応じて未承認 ATMP が少量生産される状況としては、実際には様々な状況がありうるので、未承認 ATMP の使用については2つの枠組のうちどちらを適用すべきか、状況に応じて判断する必要がある。表2に Hospital Exemption と Special Exemption の主な違いを挙げる。なお、2つの Exemption の枠組みを使って行われた医療がイギリス国内の健康保険制度の対象になるかどうかは、遺伝子治療専門委員会(GTAC)の判断による。

ここで、Hospital Exemption と中央審査の対象となりうる医療製品製造行為とのバランスを規定するものとして問題となるのは、「非反復的」(non-routine)という言葉の定義である。後述するように、MHRA の見解としては、「反復的」と「非反復的」とを明確に分けるような単純な数的基準を設けるのは適切ではないとしている。

C-3-2 「非反復的」という言葉の考え方

C-3-2-1 製品の同一性

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

様々な製品が考えられるので、製品の製造が非反復的であるかどうかという問題については、製造者との関係で個別に考える必要がある。ある製造者が製品Xを製造する場合、製造の頻度が上がってくるという

ことは、製品Xの製造が「反復的」であるかどうかを考えるうえで重要である。しかしこれは、同じ製造者が別の製品Yの製造を反復的に製造しているかどうかということとは関係がない。従来の製品に改変を加えた新しい製品の場合、その新製品が反復的に生産されたものかどうかは、その生産様式を基に判断され、旧製品の生産様式を基に判断されることはない。

同一製品とは何かを考える上で、MHRA は考慮すべき ATMP の特性として、作用様式、使用目的(適用、投与方法、態様(液状、粉状、シリンジ充填済など))、最終製品までの製造工程、中間製品、原材料(個々の患者向けの幹細胞を作成するための遺伝子改変レトロウイルスなども含む)を挙げているが、これらがすべてではないとも言っている。「自己由来原材料を用いた ATMP (患者由来であり個々患者向けのオーダーメイド)は、使用目的、製造工程ならびに最終製品の態様が同じであろうと、定義により全て互いに別個の製品である」ということを前提にするような主張には MHRA は与していない。

C-3-2-2 製造のスケールと頻度

ある製造者が同一製品を繰り返し製造することになると、それは Hospital Exemption 的な意味での「非反復的」とみなされなくなる可能性が出てくる。製造が「非反復的」であるかどうかを判断するに際し、MHRA は以下のような考え方をしている。

- 1) ①製造者が製造する特定の製品の総数、
②製造の間隔の規則性・頻度、および
③製造方法が確立されるのに要した時

間、を考慮する

- 2) 製品の製造のスケール／頻度が最初はとても小さく／低く、時間を経るにつれて次第に製造の頻度が上がってくるようなケースでは、製造のスケール／頻度に注意していれば、製造が明らかに「反復的」になったと判断できる時期が1-3年のうちに出てくるはずだ、と今のところMHRAは見通している。
- 3) ただし、製造が非常に小スケールで間欠的であり続けるような場合（例えば、個々の製造行為の間が数カ月も空くような場合）、もっと長期間かけなければ「反復的」とみなすことができない恐れもある。
- 4) 一方、もし大きなスケールでの製造が開始されれば、「反復的製造」だと即座に（一年もたたないうちに）みなされることもありうる。

C-3-3 Exemption の枠組みにおける製品の製造・品質

イギリスでATMPをヒトに投与する場合には、たとえ販売未承認であっても（つまり Hospital Exemption ないし Special Exemption の枠組みの範囲内でも）、当該ATMPは医薬品製造基準であるGMP（Good Manufacturing Practice）に従って製造されなければならない。また、販売未承認ATMPの場合でも承認済みATMPと同様に、ファーマコビジランス（有害反応の記録および報告）を実施（GPvP, Good Pharmacovigilance Practice）すると同時に、製品の適切な流通（GDP, Good Distribution Practice）が必要とされる。

C-3-3-1 Exemption の枠組みにおけるGMP

Hospital Exemption ないし Special Exemption の枠組みを利用する場合には、製造者はMHRAから製造者免許を取得しなくてはならない。これらの枠組みにおいて製造者免許により許可されるのは、通常とは異なり、個々の品目ごとではなく、特定のカテゴリーのATMP（遺伝子治療薬、細胞治療薬、または組織工学製品）の製品の製造となる。Exemptionの枠組みにおいて使用されるATMPはGMPの原則に従って製造されなければならない。製造がGMPに従っているかどうかは、免許交付前および免許の有効期間中、MHRAの査察によりチェックされる。なお現段階では一般の医療製品向けのGMPを参照する他は無いが、EMAはATMPに特化したGMP基準を策定中である。

C-3-3-2 Exemption の枠組みにおけるファーマコビジランス

Hospital Exemption ないし Special Exemption の枠組みにおけるATMPの製造者は、当該ATMPのすべての有害反応を記録し、MHRAに報告しなければならない。Exemptionの枠組みの下でのATMP使用において、必要があればMHRAは、当該製品のリスクマネジメントプランを確立することを製造者に要求する。当該製品を用いる臨床医／医療従事者も、全有害反応の記録が要求されると同時に、重大な有害反応についてはMHRAへの報告が要求されている。

C-3-3-3 Exemption の枠組みにおけるトレ

トレーサビリティ

販売承認の有無に関わらず、ヒトに投与される ATMP に関しては、ATMP 規制 (Regulation (EC) No 1394/2007)、組織細胞指令 (Directive 2004/23/EC)、および血液指令 (Directive 2002/98/EC) でトレーサビリティが要求されており、製造者はこれに従わなければならない。ATMP が使用される医療機関においても、患者と製品のトレーサビリティを維持し、ATMP を投与される患者の情報と ATMP の製造において細胞・組織を提供したドナーの情報が照合できる程度のトレーサビリティが確保されなければならない。なお、破産等により ATMP のトレーサビリティ情報を 30 年維持できない場合には、EMA の販売承認があれば EMA が引き継ぎ、Exemption の枠組みによる未承認 ATMP のケースでは製造者と医療機関の情報をまとめて MHRA が引き継ぐことになる。

C-3-4 報告義務

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

C-3-5 卸販売業者の要件

Exemption の枠組みの中での ATMP の流通は、当該 ATMP を製造する製造者免許を持つ者か、卸販売業者免許保持者に限って行うことができる。ATMP のトレーサビリティ確保のため、免許保持者はその流通記録を保管しなければならない。また、Exemption の枠組みの中で使用する ATMP

は輸出入禁止であり、製造と使用が同一の国内でなければならない。

C-3-6 倫理面

Exemption の枠組みの中で製造・使用される ATMP に関する倫理的側面については、新規の規制はない。異種移植を含むものではなく、また研究目的の製造・使用でもないならば、患者の治療の一環として ATMP を投与する行為に研究倫理委員会の同意は必要とされない。臨床における ATMP の使用についての臨床倫理の問題は、NHS トラスト*の臨床ガバナンス構造により確保されている。(*注：NHS トラスト…保健省下にあった NHS (国営保険サービス) のサービスを地域ごとに独立させ、サービスの効率を上げることを目的としたもので、病院や地域医療サービスの中核となっている。)

GTAC (遺伝子治療専門委員会) はイギリス国内の遺伝子治療および幹細胞治療の臨床試験の倫理審査を行う組織であるが、遺伝子治療薬及び幹細胞利用製品を Exemption の枠組みの中で使用する開業医に対して倫理面でのアドバイスを行う目的で GTAC が照会を受ける場合もありうる。

C-3-7 その他

Exemption の枠組みの中では、製造者は ATMP の個別品目についての宣伝行為を行ってはならない。提供するサービス (例えば、ATMP の特定の 카테고리의製造行為) を宣伝することは許容されるが、特定の品目の ATMP の宣伝は許されない。ただし、医療製品としての表記がないならば、品目と料金のリストを配布することは妨げられない。

C-4 仏国のコンパッション・ユース (ATU)

慢性的もしくは重度の衰弱をもたらす疾患や生命に関わると考えられる疾患を持ち、かつ既に承認済みの医療製品では十分な治療ができない患者に対し、未承認薬 (ATMP に限らない) を入手・使用する制度である Compassionate Use 制度は、フランスでは ATU (臨時使用承認, Autorisations Temporaires d'Utilisation) と呼ばれている。ATU は患者個人ベースの Nominative ATU と、特定の医療機関で複数の患者に実施される Cohort ATU とがある。(Nominative ATU に相当する制度は EU 加盟各国に存在するが、Cohort ATU に相当する制度はフランスを含む 10 カ国のみで、イギリスおよびドイツには存在しない)。Nominative ATU であれ Cohort ATU であれ、AFSSAPS の許可が必要となる。また、患者のインフォームド・コンセントも必要となる。許可された未承認薬は政府より患者ないし申請者に無償で提供される。Nominative ATU の場合には、医療機関の医師および薬剤師の連帯責任の下での未承認薬の入手・使用等が許可される。許可申請の際には、患者情報とリスク/ベネフィット評価を提出する必要がある。Cohort ATU は、特定の患者群向けに販売承認申請を前提とした治験薬を入手・使用する制度で、実施には①適用法、②投与関連書類 (治療プロトコルその他、推定国内患者数、AFSSAPS ないし EMA から過去に受けた科学的助言、オーファン医薬品指定の有無、海外での Compassionate Use の状況等)、③製品関連書類 (CTD (Common Technical

Document)形式で、品質、前臨床試験、臨床試験の概要)の3点の提出が必要となる。また、許可された期間中は臨床データをモニタリングし、定期的に AFSSAPS に報告しなければならない。なお、いずれの ATU においてもファーマコビジランス (有害反応監視) が要求され、重大または予期せぬ有害反応については、地域のファーマコビジランス・センター (CRPV) 等、指定された施設を通じて AFSSAPS に報告しなければならない。

C-5 独国のコンパッション・ユース

ドイツでは第 14 回改訂薬事法 (AMG) でコンパッション・ユースの条項が盛り込まれ、2009 年 7 月の第 15 回改訂により修正が施された。第 15 回改訂 AMG のセクション 21(2) No. 6 によれば「重度の障害をもたらす疾患を持つか生命に関わる疾患に罹った患者で、かつ既に承認済みの医療製品では十分な治療ができない患者に対し、無料で使用する目的で作られた医療製品については、Regulation (EC) No 726/2004 Article 83 に基づき、販売承認を要さないこととする。なお、施行規則についてはセクション 80 に従って定める。」とある。ただし、セクション 80 に従った施行規則には重大有害事象の国内規制当局への報告義務等が盛り込まれると考えられるが最終的な制定がなされていない等の理由により、2009 年現在、ドイツ規制当局はコンパッション・ユースに関する決定を下すことができない状態にある。

D. 考察

我が国の再生医療研究はヒト iPS 細胞の

開発を始めとして世界のトップレベルにあると言われているが、日本の現状をみると、2007年に重症熱傷治療用の培養皮膚製品が再生医療・細胞治療製品として初めて薬事承認されたものの、その後の新規製品の承認は続いていない。こうした国内実用化・産業化の停滞の原因の一つとして、日本と海外との規制環境の違いが挙げられている。

欧米の細胞・組織加工製品に関する規制は、リスクベースアプローチを基本としており、使用が商業化目的であれ、非商業化目的であれ、原則的には同じ枠組みの中にあるが、これはとりもなおさず、臨床研究を治験とを同じ枠組み・同じパフォーマンスで規制するには、治験並みの資金・人材・インフラの投入が必要であり負担が大きくなるということを意味している。また、一律な規制を硬直的に適用すると、疾病の重篤度、治療の難易度、患者数、患者の希望など医療事情を反映した柔軟で適切な対応ができなくなり、患者のための先端的医療製品の開発という本来の医療目的の達成をかえって困難にする可能性もある。従って、支援体制の更なる充実を図るだけでなく、別の活路として未承認薬のコンパッション・ユースやホスピタル・イグゼンブションを再生医療・細胞治療製品の開発の初期段階に組み入れようとする動きを見せる英国のような例も現れ始めている。

わが国における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」の対象となる疾患の要件は、欧米において未承認の細胞・組織加工製品を欧米においてコンパッション・ユースないしホスピタル・イグゼンブションの枠組みで使用する場合の要件と重なる部分が多い。

従って、コンパッション・ユースないしホスピタル・イグゼンブションにおける未承認製品の品質・安全性の確保策は、わが国において「ヒト幹細胞臨床研究」のトラックから細胞・組織加工製品の開発を行う際の開発初期における品質・安全性の確保策として応用できる可能性がある。応用することが可能ならば、少なくとも当面は我が国の規制環境の現状を踏まえた上で、科学的合理性を踏まえて安全性を確保しつつ、社会的にも国際的にも受容可能な細胞・組織加工製品実現化ビジネスモデルを構築することができるかもしれない。例えば、細胞・組織加工製品の開発の初期段階において、コンパッション・ユースやホスピタル・イグゼンブションと同等な前提条件になるように、対象を重篤かつ代替法のないような疾患に絞って臨床研究を開始する、あるいは小規模・非反復的に製造・使用しつつフォローアップ体制を充実するといった方策が考えられる。

E. 結論

欧米の細胞・組織加工製品に関する規制は一見、包括的かつ堅牢だが、それでも製品・患者および適用時の事態の特異性などによっては、制度から逸脱する例外的事例の発生は免れない。ただし、我が国の保険適用外医療・個人輸入等とは異なり、各規制当局は公衆衛生の観点と論理的妥当性をもって、これら例外的事例を放置するのではなく、可能な限り監視・管理の対象とする努力のみならず、例外的事例の中での臨床経験臨床データを積極的に新薬開発に生かすための枠組み作りを進めている。「ヒト幹細胞を用いた臨床研究」のような我が国

に固有のトラックを使いつつ、国際的に妥当性を主張できる細胞・組織加工製品開発を進めるビジネスモデルを構築しようとする際には、欧米の例外規定における各規制当局の原則および論理を参考とすることが有用と考えられる。

H-3.その他 特記事項なし

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

G-1 論文発表

1. 佐藤陽治 ヒト幹細胞からの肝細胞分化誘導とその創薬非臨床試験への応用 実験医学 (増刊) 2010;28:334-338.
2. Tanabe S, Sato Y, Suzuki K. Characteristics of stem cells based on expression profile of molecular markers. *Res. Adv. in Biochemistry*. 2009;1-8.
3. 佐藤陽治 ヒト細胞・組織加工医薬品などの安全性確保 *医学のあゆみ* 2009;229:893-896.

G-2 学会発表

1. 鈴木 孝昌, Suresh Thirupathi, 押澤 正, Ramesh Doss, 田邊 思帆里, 佐藤 陽治, 鈴木 和博 細胞・組織加工医薬品の品質評価および標準化に向けたプロテオーム解析技術の利用 日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)第7回大会 (平成21年7月27-28日、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

H-1. 特許取得 なし

H-2. 実用新案登録 なし

表1 調査対象となった欧米規制当局

訪問先	米国食品医薬品局(FDA, Food and Drug Administration) 米国国立衛生研究所(NIH, National Institute of Health) (アメリカ合衆国・メリーランド州)
訪問日	平成 21 年 11 月 17-18 日、
訪問先	欧州医薬品庁(EMA, European Medicines Agency) (イギリス・ロンドン市)
訪問日	平成 21 年 10 月 21 日
訪問先	フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) (フランス・サンドニ市)
訪問日	平成 21 年 10 月 22 日
訪問先	国際生物薬品学会(IABS, International Association for Biologicals) (スイス・ジュネーブ市)
訪問日	平成 21 年 10 月 24-25 日
訪問先	ドイツ・ポール・エールリッヒ研究所(PEI, Paul Ehrlich Institut) (ドイツ・ランゲン市)
訪問日	平成 21 年 12 月 7-9 日

表2 Hospital Exemption と Special Exemption との主な違い

Hospital Exemption	Special Exemption
● Reg (EC) No 1394/2007 Article 28 (Dir 2001/83/EC Article 3 (7))が根拠	● Dir 2001/83/EC Article 5 (1)が根拠
● ATMP の製造と使用は同一 EU 加盟国内	● 国産品でも輸入品でもよい
● ATMP は医療従事者が発注	● 医師、歯科医師その他の処方者が処方
● ATMP は個別の処方に応じた特注品であって、その製造は「非反復的」	● 特殊な需要がある(同等な作用を持つ承認済みの製品がない)
● ATMP は一か所の病院内で使用	● 使用場所に関する規定なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」

分担研究報告書

EUの取り組みから見たヒト細胞・組織加工製品の品質・非臨床データのあり方

研究分担者：佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・第2室・室長

研究要旨

2008年12月よりEUでは、中小企業を対象に、先端医療製品（ATMP）の品質・非臨床データの科学性に関する暫定認証制度の運用が開始され、本制度による技術移転の促進・臨床試験申請／販売承認申請の審査の効率化が期待されている。2009年8月に欧州医薬品局先端医療委員会（EMA/CAT）が公表したドラフト版『先端医療製品の暫定認証に要する最低限の品質および非臨床データに関する科学的指針』（EMEA/CAT/486831/2008/corr）は、ATMPの品質・非臨床データの科学性を担保するための最低要件を示したガイドラインであり、このガイドラインが採択・運用されることによりEUの中小企業は、品質・非臨床データ暫定認証制度に更にアクセスしやすくなると予想される。

わが国では病院・非営利研究機関でのヒト幹細胞臨床研究における非臨床・臨床データの質と、商品化を目指した細胞・組織加工製品の治験に関連する非臨床・臨床データの質との乖離、あるいは臨床研究トラックから治験トラックへ技術移転した際のデータの取り直しの手間・コストが課題となっており、ヒト幹細胞臨床研究において科学性を担保したデータの蓄積を促し、治験へのシームレスな移行を実現するためには、EMEA/CAT/486831/2008/corrに倣い（かつ対象を中小企業に限定しない）ガイドラインの策定を行うことが有用であると考えられる。

研究協力者：

嶽北 和宏

（独）医薬品医療機器総合機構
生物系審査第2部

得ることが望ましい。大学等で実施される臨床研究は医師法下の医療行為の一環であり、薬事法の規制対象ではなく、そこで用いられるヒト細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性には、実施施設によるばらつきが出てしまうことがこれまで懸念されていた。

A. 研究目的

安全な再生医療・細胞治療に国民が広くアクセスできるためには、これらの治療法のメインツールであるヒト細胞・組織加工医薬品等が治験を通じて薬事法上の承認を

こうした懸念に対応して策定された、大学等研究機関での臨床研究を対象にした「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指