

に常に倫理が背景として存在していることが垣間見える。そこで、生命倫理（学）がたどってきた歴史を振り返ってみよう。

医学史の大部分で、実験は治療と別れては存在せず、患者は医師が治療しようとするときのみ、実験の被験者となった。19世紀末から感染症研究を契機とし、健康な自発協力者という新たな要素が加わる時代となり、20世紀初頭10年で、自発的協力者の存在は当たり前なものとなった。ヒポクラテスの誓いへの追加が求められた。それが、自発的合意の原則である。

時は下り、第2次世界大戦において行われた「医科学の名の下で侵された、殺人、拷問、残虐」が白日のもとにさらされ、ニュルンベルク軍事法廷において加担した専門職たる医師らは告発され、後にニュルンベルク綱領として知られる行為の後に考案された基準にのっとって裁かれた。通常、遡及的な規範は法的に不適合であるが、これら基準はあらゆる文明化された社会の人々に認識され守られるべき道徳命令であるということの意味する。すなわち、自然法や医療倫理において、不可侵な原則があり、それが時を超えて普遍である、ということが宣言されたのである。ここに、生命倫理学の萌芽をみることができる。ニュルンベルク法廷は、一般に医の専門職の倫理に調和するある種の医学実験を容認し、容認の条件として、道徳的、倫理的、法的な概念を満たすために遵守すべき10の原則を上げ、これらが後にニュルンベルク綱領として知られるようになるのである。第二次世界大戦後に創設された世界医師会は、ニュルンベルク法廷での判決とニュルンベルク綱領を受け、1954年ローマ総会にて「研究と実験に携わる人々の原則」を承認、この原則を拡大させ、1964年にヘルシンキ宣言を発した。この宣言は、良い医学研究を支配すべき科学的標準を強調した。医師は責任感あふれる科学

的な研究者であれ、という勧告のなかに、同意が取り囲まれている。

米国では、リビングストン委員会の結論において、研究者の良心のみが研究倫理の十分な審判であるという、研究倫理を長きにわたって支えてきた原理そのものが非難された。この報告を受け、危険と利益を公平に評価し、被験者の自発的な同意を担保するため、研究実施者の判断は事前に同僚の評価を受けなければならないこととした。ここに、いわゆるIRBが誕生する。ヘルシンキ宣言でも、1975年の東京修正まで、自発的同意の原則と、危険・利益評価の原則を維持していたものの、それらの確認を研究実施者の任にのみ負わせていた。なお、我が国でのIRBの誕生は、1982年の徳島大学での設置まで待たねばならない。

次いで、米国では、タスキギー事件を契機に国家研究法を議会通過させ、「生物医学・行動科学研究協力被験者保護のための国家委員会」を設立した。この委員会は、議論の成果をベルモントレポートとして報告し、いくつかの貢献を行った。すなわち、「研究」という概念の明確化、人格の尊重・善行・正義という生命倫理の原則の提示と、その医学研究への適用の枠組みである。従前は、「研究」の定義と範囲が不明確であったため、そこにある倫理的問題の輪郭もあやふやであった。「研究」とは仮説を検証し、導かれるべき結論を可能とし、それによって、一般化可能な知識を展開させたりその知識に貢献するように、工夫された営みを意味する。研究は、通常目標や一連の手続きを定めた、研究計画書に記述される、と定義した。このように定義された意義は、「治療的研究」と「非治療的研究」という、従前の研究についての区別を克服した。研究の範囲を、「行為の中にいかなるものでも研究の要素が含まれているのであれば、その行為は被験者を保護するために審査をうけるべきである」とすることで、体系的な研究で

あれば必ず存在する、被験者の危険性への配慮を求めたのである。

2つめの貢献として挙げられる、人格の尊重・善行・正義という生命倫理の原則の提示と、その医学研究への適用の枠組みのなかでも、特筆すべきは、「同意」を得ることが、単なる形式的行為ではなく根本的な道德原則である人格の尊重そのものであると示したことにある。同意の重要性の再喚起と同意能力の減退した被験者を用いる研究の矛盾の解決の方向性が示されたのである。ここに、社会の利益に対する人格の自律性の優位を示し、生命倫理が功利主義を超え、「最大多数の最大幸福」のための被験者の利用の正当化を克服した。功利主義的態度は、しかしいまだに研究者の深層に流れてはいる。

これら生命倫理学の歴史のなかで、医学研究への適用としての「同意」とその原則としての「人格の尊重」、医学研究への適用としての「リスク・ベネフィット評価」とその原則としての「善行」、医学研究への適用としての「被験者の選択」とその原則としての「正義」の重要性が再確認されたといえよう。

5. 「人格の尊重」・「善行」・「正義」の原則から見た再生医療研究

これら生命倫理学の歴史のなかで再確認された、医学研究への適用としての「同意」とその原則としての「人格の尊重」、医学研究への適用としての「リスク・ベネフィット評価」とその原則としての「善行」、医学研究への適用としての「被験者の選択」とその原則としての「正義」について議論したい。

(1) 「人格の尊重」の観点から見た再生医療研究

「人格の尊重」という原則は、次の2つの倫理的要件に分けられる。すなわち、人間の自律性(autonomy)を認めること、そして弱くなっている自律性を保護すること、である。

「自律や自律尊重の原則」は、個人の独創性の哲学的強調との源泉よりなる。それは、カントに遡ることができる。カントが「純粹理性批判」にて述べているように、⁴⁾ 人間は理性的な存在であり、尊厳と尊敬に値するがゆえに、道德（倫理）とは人格そのものを究極目的として尊重することである。人格の尊重とは、人間性そのものへの尊敬であり、すべての人に平等に備わっている理性的な能力への尊敬である。だから自分自身の人間性を侵害するのは、他者の人間性を侵害するのと同じように好ましくない。ただ、人間は合理的推論能力を備えた存在だから、人格は尊重されるべきなのである。自由放任主義（レッセフェール）では、自らの身体は自らの所有物であるとし、いかなる危険性の高い研究であっても、参加は自由であり（自らの身体的手段としての処分）、他者の介入を拒むことができると主張する。合意（契約）さえあれば何をしてよいという価値観である。しかし、人格を単なる手段ではなく究極目的として扱うべきとの倫理原則は、みずからの身体や自分自身を扱う方法も制限するはずである。

「人格の尊重」の原則から導かれる倫理的要件のもう一つは、弱くなっている自律性を保護すること、である。再生医療研究においては、特に代諾による同意について議論される。ヘルシンキ宣言も、我が国の多くの臨床研究関連指針も法定代理人による代諾（同意）を認めているが、法的保護者（法定代理人）により被験者（被後見人）が危険にさらされることについての権利については、明確にされていない。あくまで、法定代理人は、被後見人の「権利を守る」ためにおかれているものであるからであり、「権利が侵害される危険性についての権能」を認めるかは、十分な議論がなされていない。代諾の法令面での正当化根拠は、被後見人が自分自身のために何を望んでいるかを考えることである。人は誰でも、

成熟度は問わず、ある種の善、その一つとしての健康やあるいは疾病からの回復への性向を具有している。したがって、人は誰でもこのような善を保持する手段を求める「義務(当為)」がある。ゆえに、これら善を他者のために求める義務がある。善の希求の意図から当為への転換である。故に、生命倫理ではもっと深く、被後見人が何を「望むべき」か(当為)、に基づいて立てられる想定によって、その同意は倫理的に有効とすべきであろう。

研究における「同意」は、他者をあたかも道具のように使用することから、他者を目的として尊重することへの転換を正当化する。しかし、これだけでは不十分で、真の自発的協力とは、他者の目的に能動的に参加し、その目的を自信の目的と同一化することであり、それが本来の実験の正当化であろう。

(2)「善行」の観点から見た再生医療研究

「人間は物ではないのだから、自分を意のままにすることはできない。人は自分自身の所有物ではないのだから」(カント)。⁵⁾人は所有物として勝手気ままには扱えない、だからこそ害を与えてはいけないのであり、善行の観点が重要なのである。ベルモントレポートによれば、善行を言い表す補足的な表現として2つの一般性のあるルールが表明されている。すなわち(1)害をなしてはならない(do no harm)、(2)利益をできる限り大きくし、害をできる限り小さくする(maximize possible benefits and minimize possible harms)、ということである。善行という責務が再生医療臨床研究において重要なのは、第一にそれが稀少疾患を対象とした primitive な臨床研究であり、低分子医薬品の様に社会に経験・知見が十分に蓄積している訳ではないため、do no harmの原則が貫けるのか、という疑念があるからである。第二に、得られた知見が、知識の蓄積として新しい医学的方法の発展に寄与するとして、その利益を被験者においても共同体

においてもできる限り大きくし被験者の害をできる限り小さくするという責務の範囲が、個別のヒト幹細胞臨床研究と再生医療研究全般とに及ぶからである。この議論によって初めて、個別のヒト幹細胞臨床研究が正当化されるのである。

ヒト幹細胞臨床研究で遺伝性小児疾患を対象とした臨床研究が、間もなく行われることとなるだろう。解決の難しい倫理的問題として残るのは、たとえば、直接的な利益をすぐに得られる見込みはなく、最低限以上のリスク(more than minimal risk)が伴う研究で稀少疾病の小児が被験者となる場合である。特に、First-in-Man では、安全性の評価を第一義にするため、有効容量よりも著しく低い用量で臨床研究が開始される。リスクを最小にし、利益を最大化するのが生命倫理の本義であるとしても、このように利益がないかあるいは期待できない場合もある。そうした研究を認めるべきでないという主張もなされてきたが、一方では制限を設けることで研究により将来稀少疾病の小児が得られるはずの大きな利益を排除してしまう、との指摘もされてきた。善行の原則は、被験者が害を受けるリスクから守ることを求めるが、同時に、研究から得られるかもしれない重要なベネフィットを失う可能性について考慮することも求めている。最終的に、研究を正当化できるかどうかの評価にあたっては、被験者に対して過酷な非人間的な扱いをしていないか、リスクは研究の目的を達成するのに必要な範囲まで減少させられているか、弱者がヒト幹細胞臨床研究に参加すること自体の適切性が証明されているか、個々人の被験者を考えるのみでなく、未来の患者のためという考え方もある。再生医療臨床研究における善行とは、被験者への善行のみならず、時系列的に見て将来への善行、将来の患者への善行の比重が大きいという意味で、これまでの多くの介入研究と異なる。

ヒト幹細胞臨床研究にもなつて得られる利益が最大となり、危険が少なくなるように事前に考慮し検討する責務があるのは当然として、善行の原則に該当する様々な要件によって葛藤が生じ、難しい選択を迫られる。この場合、リスクを被験者に負わせて、それで得られるベネフィットの分配の在り方に議論が至る。正義の論点である。

(3) 「正義」の観点から見た再生医療研究

研究によって誰が利益を受け、誰が負担を負うべきか？これは「分配の公平性」(“fairness in distribution”)もしくは「その人にふさわしい利益や負担とは何か」(“what is deserved”)、という意味において、「正義」の問題である。再生医療研究においてはその特性が、現実的な課題を引き起こすかも知れない。高価な治療法であるため、対象とできる被験者も、あるいは臨床応用されたのちの患者も限定されるのではないかと、という危惧である。再生医療研究の成果が、将来にわたっても希少資源である可能性が否定できない、ということでもある。医療利用可能性をいかに公平に分配するか、というのはまさに再生医療研究における生命倫理である。

正義は、生命倫理の原則の中でもこれまで深くは顧みられてこなかった。ベルモントレポートの中でも3つの原則のうちの一つであったにも関わらず、である。従前の生命倫理学は、医療倫理からの派生という流れをくむため、患者・医師(医療関係者)という「個人的な」相互関係にのみ関心を寄せ、公平、公正に分配するという対社会あるいは共同体とのかかわりには関心が寄せられていなかった。生命倫理学のなかで唯一「正義の原則」が議論されていたのは、ドナーから procurement (獲得)された臓器の分配という問題もあった臓器移植であり、そこでは正義の原則が中心課題であった。社会還元のキープレーヤーである企業・産業界・投資家、

研究者、周辺産業の企業、被雇用者、保険の加入者、そして患者あるいは被験者が、みな自分に「正当」な分配を求めるのであるから、需要、貢献などを考慮に入れつつ、どのように被験者を扱えば正義の実践と言えるのだろうか。

マイケル・サンデルによれば、正義へは3つのアプローチがある。⁶⁾一つ目は、福祉すなわち社会全体の幸福を最大化する方法を考えることで正義を定義し、なすべきことを見極めるという功利主義的アプローチ。二つ目は、正義を自由と結び付け、選択の自由こそが正義であるとするアプローチ。三つ目は、道徳的な観点からみて人々にふさわしいものを与えることを正義とみなすアプローチである。再生医療研究の被験者の選抜の基準として、平等主義的基準と功利主義的基準を対比させてみよう。平等主義では、被験候補者の平等と人格の尊重からくじ引きのような無作為抽出を求めるであろう。これは、個人への絶対的道徳的要求である。一方、功利主義的観点から考えると、被験者あるいは治療対象患者の命が社会に貢献するような人を選択することを求めるであろう。これは社会的有用性であり、それは最大多数幸福の実現である。しかし、功利主義の限界は、社会あるいは共同体への貢献という、直接的利益によるのみ評価している点にある。研究により、適正な知見が蓄積されることこそ、当為であり社会が望むべきことと考えれば、研究の成果が適切に評価されるべき被験者を選択することこそ、道徳的であり、希少資源の有効利用の観点からも社会への貢献となる。人格の尊重とその担保としての正義は、サンデルが示す3つのアプローチの中でも、彼が主張するように、3つめ、すなわち道徳的な観点からみて人々にふさわしいものを与えることを正義とみなすことが望ましい。⁶⁾

先程、生命倫理学のなかで唯一「正義の原

則」が議論されていたのは、ドナーから procurement（獲得）された臓器の分配という問題もあった臓器移植であり、そこに正義の原則の議論があった、と述べた。仮に、臓器を必要とする人々への臓器の配分を、市場要求額の支払い能力に基づいて配分するなら、それは貧しい人々にとって端的に不公平であり、正義の原則に反する。これは直感的に理解できるだろう。この直感こそが、生命倫理における普遍原理である。それを説明するのが、ジョン・ロールズが平等論のなかで仮定する、原始状態である。²⁾

共同体を構成する我々一人ひとりが、あたかも目隠しをされたような状況で、知識も生きてきた背景も均一であるという状況におかれたと仮定しよう。決して出し抜くことはできない。この状態をジョン・ロールズは原初状態と仮定した。ある健康な一人から臓器を取り出せば、5人の患者が助かるとしよう。しかし、臓器を摘出された健康な一人は死ぬこととなる。原始状態のなかで、我々共同体の構成員は、そのような社会を望むだろうか。再生医療研究を考えれば、ある稀少疾患患者（自分がもしかしたらその疾患なのかもしれないが、知らされていない）を犠牲にして得られた研究成果で、経済的に恵まれた患者だけが治療される、そういう共同体が指向されるだろうか。直感から言って、稀少疾患患者という弱者が被験者の集まりとして扱われ、より優位な立場の人々が再生医療研究による利益を受けるのであれば、それは不公正と感じるだろう。なぜなら、人格の尊重の担保としての正義が侵されているとを感じるからである。

再生医療研究は、稀少疾患を対象とすることが多く、与える負担が大きい研究である。であるからこそ、分配の公平性としての「正義」は、人格の尊重の観点から、再定義されるべきである。

6. 考えるということ

生命倫理学は、束縛から逃れた想像力や、他の可能性や選択肢があることを見抜き、人々の倫理的な苦しみに共感する能力を必要とする。感情や情動に対する繊細な想像力のみならず、自らの行動（再生医療研究の実践、そこから得られる成果）が引き起こすかもしれない社会的影響に対する想像力によっても補われねばならない。最終的な目標点として、生命倫理学は、再生医療研究の領域内で具体的に明確な意思決定に到達するための手続きを提示しなければならない。具体的には、医学研究者が実際に決断を下さねばならない再生医療研究の現場において、たとえ学問的繊細さを一定程度犠牲にするとともに、自ら考えて用いることができるものとなるように、デザインされなければならない。

再生医療研究は、日が浅い研究領域であるため、考慮しなければならない、あるいは均衡を取らなければならない課題が複数あり、「倫理の実践」を試みようとするにも、どのように考えればよいのか、思案に暮れてしまう。ビーチャムとチルドレスによる「生命医学倫理の原則」（1979年初版）によれば、道徳性と倫理理論には道徳正当化の階層をなす序列がある。⁷⁾ 底辺には、個別的な状況で何をなすべきかについての判断、それは上位にある道徳規則により正当化される。道徳規則は道徳の原則により敷衍化されるものであり、道徳の原則は、最上位の倫理理論において基礎づけられる。つねに、より上位にある道徳正当化の階層を登りつつ、自ら考えることこそ、再生医療研究者には必要とされるのである。このように、「倫理の実践」の具体的内容は、実は明確ではない。プラグマティズムから生命倫理を理解すると、生命倫理理論は固定化されたものではなく、暫定的なものにとらえ、研究の実践の場で個々の研究者がケー

スパイケースで考え、判断を下すことこそ生命倫理である、といえる。ここにおいて初めて、生命倫理理論と再生医療研究の間の、緊張でありながらそれでいて柔軟な関係が構築される。このような緊張かつ柔軟な相矛盾するかのような関係は、生命倫理理論と研究の実践の関係だけでなく、一般社会コミュニティと研究者コミュニティ、研究者個人との間でも成立すべき関係であり、この関係こそが、「倫理の実践」は「考えるという倫理」であるということの本質となるのである。

「倫理の実践」は、「マニュアル化」へのアンチテーゼでもある。そもそも、再生医療研究をはじめとするトランスレーショナルリサーチの現場では、何よりも柔軟な思考と倫理の実践が求められる。しかし、再生医療研究も、黎明期を過ぎると、蓄積された前例がマニュアルとして整備されていくだろう。これらマニュアルが、「考えるための」枠組みであれば、まさに倫理の実践を支持するものではあるが、マニュアルがマニュアルとして独り歩きを始める時、倫理は教条化し、思考停止を招く。それだけでなく、倫理が研究者を生かすものから、研究者を裁くこととなる。半ば、マニュアルと化した倫理に、いかに息吹を吹きこみ、研究者を生かすものへ超越させていくのか。生命倫理が本質的意義を失わないために、考え続けられなければならない。

7. おわりに

新たな発見や技術に向けての科学と医療の絶えざる変化は、これらイノベーションが私たち共同体とどのように調和するのか、未来のあるべき姿の共同体とどのように調和していくべきなのか、という議論を想起させる。科学や医療のイノベーションから導き出される「利益」と、今ここにある価値を毀損することなく保持するという、時間という軸を思

考しなければならない。

新しい生命科学、そして再生医療研究は、何が善で何が害であるかについて、特異な課題を提起している。しかし、生命倫理に要求されることは、新たな原則や基盤を見出すことではなく、すでに私たちが手にしている原則からあらゆる重要な意味、応答を見出す作業である。なぜなら、生命倫理学は、生命科学研究に関する課題に応用される標準的な倫理理論以上のもではなく、「共通言語」がない、途方に暮れる環境の中で、暗中模索を繰り返し、考えに考え抜いている「旧来からの倫理」に他ならないからである。

倫理とは、考えることである。

8. 引用文献

- 1) Robert M. Veatch. (品川 哲彦, 後藤 博和, 伊藤 信也, 岡田 篤生訳)生命倫理学の基礎, メディカ出版. 2003.
- 2) John Rawls, A Theory of Justice (Cambridge, Mass.: The Belknap Press of Harvard University Press, 1971).
- 3) Allocation to the First International Congress on the Histopathology of the Nerve System, Sept. 14, 1952; Acta Apostolicae Sedis (1952) 44:779.
- 4) Immanuel Kant. (波多野精一他訳), 実践理性批判. 岩波書店. 1992.
- 5) Immanuel Kant. (波多野精一他訳) 道徳形而上学原論. 岩波書店. 1992.
- 6) Michel Sandel. (鬼澤忍訳), これからの「正義」の話をしよう. 早川書房. 2010.
- 7) Tom L. Beauchamp and James F. Childress, Principles and Guidelines of Biomedical Ethics (New York: Oxford University Press, 1979, 4th ed., 1994)

EUにおける細胞・組織加工製品の規制動向

研究協力者

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二室

研究要旨

欧州連合（EU）では、細胞・組織加工製品は体細胞治療薬または組織工学製品に分類されている。従来、体細胞治療薬は遺伝子治療薬とともに先端医療医薬品（ATMP、advanced therapy medicinal products）という医薬品の一類型に分類されていたが、2008年12月より組織工学製品もATMPとして規制を受けることになった。同時にATMPの審査に特化した先端医療委員会(CAT)が創設された。本稿では、EUにおけるATMPにかかる規制を俯瞰し、もってES細胞・iPS細胞を用いる再生医療のガイドライン策定の参考情報としたい。

はじめに

バイオテクノロジーや幹細胞学等の進展に伴い、再生医療・細胞治療などの先端医療で使用することを目的として、培養・活性化等の加工が施された生細胞を含む医薬品・医療機器（細胞・組織加工製品）が国内外で数多く開発されつつあり、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、細胞・組織加工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、細胞・組織加工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・品質評価に関する考え方についての理解および国際的協調が不可欠である。

欧州連合（EU）では、細胞・組織加工製品

は体細胞治療薬（somatic cellular therapy products）または組織工学製品（tissue engineered products）の範疇に分類されている。従来、体細胞治療薬は遺伝子治療薬とともに先端医療医薬品（ATMP, advanced therapy medicinal products）という医薬品の一類型に分類されていたが、2008年12月より組織工学製品もATMPとして規制を受けることになった。また、同時にATMPの審査に特化した先端医療委員会(CAT)が創設されるなど、積極的な開発支援策が取られている。本稿ではEUにおける、これらの新しい取り組みについて概説する。

1. ATMPの規制の枠組み

EUでは、ATMPは欧州医薬品庁（EMA, European Medicines Agency）が販売承認審査を担当する。2008年12月以前はATMPの範疇に含まれる製品は、遺伝子治療薬（gene therapy products）と体細胞治療薬のみで組織

工学製品が含まれておらず¹²⁾、また、これらの製品の販売承認審査における評価基準に関して、EU加盟国間で統一がとれていなかった点が問題とされてきた。なおEUでは、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が、組織工学製品については医薬品¹³⁾に分類されるか、医療機器^{3,4)}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。

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考え、その解決策として2007年、ATMPの販売承認規制を定めるRegulation (EC) No 1394/2007⁵⁾を定めた。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。

2. Regulation (EC) No 1394/2007の概要

2.1 ATMPの定義

ATMPは、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、または組織工学製品と定義される。ここでの「体細胞治療薬」の定義は、「生物学的医薬品 (biological medicinal product) のうち、(a) 意図する臨床上の用途に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工(substantial manipulation)を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、(b) 製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的または代謝的作用を通じて疾患の治療、予防または診断を行うという観点に適う特性を有するもの、あ

るいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」とされている⁶⁾。一方、「組織工学製品」は「工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に適う特性を有するもの、あるいはその観点からヒトに適用ないし投与されるもの」を指す⁶⁾。ここでの、「工学処理された細胞・組織」とは、「意図する再生、修復または置換に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織、ないしはドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織」を指す(Table 1)。なお、「実質的加工ではない加工」の例としては、切断、研磨、成形、遠心分離、抗生剤・抗菌剤溶液への浸漬、殺菌・消毒・滅菌、放射線照射、細胞の分離・濃縮・精製、濾過、凍結乾燥、凍結、冷凍保存、ガラス化が挙げられている(文献5のAnnex I参照)。

従来、ある特定の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主要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・組織を含むか否かという条件を優先し、医薬品の一種であるATMPに分類することとなっている。

2.2 ATMPに対する規制

2.2.1 基本原則：リスクベースアプローチ

EUではATMPの販売承認に関する規制の原則として、リスクベースアプローチ(risk-based approach)が採られている(文献6のAnnex I Part IV参照)。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の分析をベースにし、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・開発の原則として比較的一般的なものとなっている。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⁷⁾。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）は当該 ATMP のリスクを十分に制限・制御できる能力を備え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でも、同定されたリスク要因について深く検討すべきだとしている⁸⁾。

（なお著者は、ここでいうリスクとは、初期期の目標に対する「不適切性」、「不都合性」、「不合理性」、「非効率性」、「不確実性」などを意味していると解釈している。各 ATMP の開発、製造、試験、審査、使用などの各過程や局面において、大小あるいは上位下位のさまざまな目標があり、アプローチがあるが、すべてが患者のためにという最終目的につながっているとの本質を常に認識・理解した上で、リスクアセスメント、コミュニケーション、コントロール、レビューなどを実施していくことが肝要である。）

2.2.2 製品の品質・安全性・有効性に関する

規制

ATMP は医薬品の一類型であり、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 EU の Good Tissue Practice (GTP)^{9~11)}に従う必要があり、品質管理に関しては、EU の Good Manufacturing Practice (GMP)¹²⁾に従う必要がある。なお、現在 EMA は ATMP 向けの新しい GMP についても検討中である¹³⁾。さらに、ATMP と医療機器との複合製品の場合には、医療機器関連規制^{3,4)}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明らかにする必要がある。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/EC¹⁾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ジメントに関しては EMA から詳細な指針が出されている¹⁴⁾。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、血液細胞以外の細胞・組織に関する規制⁹⁾ないし血液細胞に関する規制¹⁵⁾、および個人情報保護に関する規制¹⁶⁾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、現在検

討中である。

3. ATMP の臨床試験

EUにおけるATMPの臨床試験は、日本における「治験 vs.臨床研究」に相当する区分は存在せず、大学等における非商業目的の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)後にEU域内で流通させる場合にはEMA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は臨床試験には一切関与できない。

臨床試験に関しては、ICHの基準に従ったEUのGood Clinical Practice (GCP)¹⁷⁾を順守することが必要であるが、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、現在策定中のATMP向けGCPに従う必要があるとされる。その詳細についてはトレーサビリティの確保等に関する留意点等がドラフト版¹⁸⁾から垣間見ることができる。

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う。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、Heads of Medicines Agency (HMA)の臨床試験推進グループで議論されており、ガイダンス¹⁹⁾を示す等の活動がなされている。

4. 相談制度・販売承認審査

4.1 相談制度

EMAは科学助言ワーキングパーティー(SAWP, Scientific Advice Working Party)を通じて医薬品の製品開発に関する科学的助言やプロトコール支援を開発者に提供している。ATMPの開発者は中小のベンチャー企業等(SME, Small and Medium-sized Enterprise)が多いことから、現在EMAでは、SME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SME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。また、オーファン医薬品の場合のプロトコール支援は無料である。

ATMPに関する場合には、SAWPを通じた相談以外に、より非公式な制度として技術革新タスクフォース(ITF, Innovation Task Force)との相談も利用可能である。ITFはEMA内の多部署から成るグループで、法律・ガイドライン等が未整備な先端的治療・技術に関して規制面での問題点を議論することを目的としている。したがって、既存のガイドラインではカバーしきれないケースの多いATMPのような新規の製品については、開発者から規制面での疑問点をITFに投げかけることができる。この制度はITFから助言を受けるというよりもむしろ意見交換の意味合いが強い。ITFとの相談は無料であるが論議内容の法的拘束力はない。

さらにこれらの制度とは別に、EMAの先端医療委員会(CAT, Committee for Advanced Therapies)は、開発者の品目がATMPに該当するか否かの助言を無料で行うとともに、SMEの非臨床試験・品質試験のデータの科学性に関する暫定認証を無料で行っている。

4.2 ATMPの中央審査

EU内の国境を越えたATMPの流通に関しては、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いる。EMA内でヒト向けの医薬品の販売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)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。

4.3 経過措置

2008年12月30日以前に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31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31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。

4.4 先端医療委員会(CAT)の構成と任務

4.4.1 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、会議は毎月1回開催される。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(欧州遺伝病連帯ネットワーク 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。

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。

4.4.2 CATの任務

CATの任務には、①ATMPの科学的評価、②ATMP該当性に関する助言、③SMEのATMP品質・非臨床データの暫定認証、④SAWP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。

4.4.2.1 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約 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。なお、これら作業日には土日祝日を含む。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。

4.4.2.2 ATMP 該当性に関する助言

CAT は特定の品目が ATMP に該当するか否かについて、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。

4.4.2.3 SME の ATMP 品質・非臨床データの暫定認証

中小ベンチャー企業等 (SME) は ATMP の品質・非臨床データに関し、CAT による科学的評価に基づく暫定認証を受けることができる。暫定認証の審査は治験開始・承認申請の有無に係らず、SME から申請があった場合に随時行われる。あくまで品質・非臨床データの科学的評価の結果のみを認証するものであって、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、認証書は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使うことはできない。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。

4.4.2.4 SAWP への協力

CAT は SAWP に協力することにより、ATMP の科学的助言にも関与している。ただし、CAT の SAWP への関わり方の詳細については試行錯誤が続いている。

4.5. ATMP 承認審査における EMA 各組織の役割

4.5.1 CAT と 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。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。

4.5.2 CAT の役割

先述のように CAT は ATMP の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

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。

4.5.3 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。

4.5.4 EMA 事務局の役割

EMA 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な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。

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、先述のように、

現在 ATMP に特化した指針についても検討中である。

ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針¹⁴が出され、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。また、リスクマネ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も示されている。

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販売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。

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ている。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視されている。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。

6. 例外規定—ホスピタルエグゼンプション—

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。これをホスピタルエグゼンプション（病院特例、Hospital Exemption）と言う。ただし、ホスピタルエグゼンプションに該当する品目の場合も、生産国において製造工程と品質に関する承認を受ける必要があり、またファーマコビジランス実施とトレーサビリティの確保が必要となる。特に自己由来細胞を用いた ATMP の場合、患者ごとのオーダーメイドであることから「非反復的生産」と考えがちだが、通常 EU では、一定の標準化された製造工程で工業的（産業的）に製造される場合には、自己細胞を原材料としても患者毎に互いに別個の製品とはならず、反復的製造と見なされる²⁰。これは製造工程中にあるリスクが多く、患者に拡散するのを防ぐためである。

おわりに

ATMP は目覚ましい進展を見せ、EU でも次々と新たな開発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は多い。例えば、中小ベンチャー企業向けの ATMP 品質・非臨床データの暫定認証は、臨床試験審査や販売承認審査とは正式な法的繋がりが無いため、その意義付け、位置付けはまだ

明確ではない。開発の早い段階で暫定認証が行われても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。適切なタイミングについての判断もまだ難しい。また、ATMP に関するホスピタルエグゼンプションの要件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ハーモナイゼーションの必要性が説かれている。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確定されていない。

こうした問題はあるものの、EU の規制当局は、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に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。既に 2009 年 6 月には培養軟骨製品が、新たな審査体制の下での初の ATMP 品目として販売承認を受けているが、即座に CAT はその審査経験をもとに、培養軟骨製品の承認審査における留意点をまとめた文書²⁰を公表している。また、研究開発が進む iPS 細胞等の多能性幹細胞に由来する ATMP に関する特別な留意点をまとめた文書^{22,23}を公表するなど、EU の医薬品産業の強化に必要な新技術の開発支援に積極的な姿勢を示している。

細胞・組織加工製品を医薬品か医療機器かに分類するのではなく、ATMP という医薬品カテゴリーに括って特別な規制をかける、という EU の非常に大胆な取り組みは、従来の医薬品・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いる。あらゆる医療製品や医療技術が究極的には患者あるいは将来、患者になりうる

人々のために制度上も最も効果的、合理的なアプローチをとるという視点で考えれば、むしろ必然的な帰結であるかも知れない。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参考とすべきものと考えられる。

文献

- 1) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
- 2) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use
- 3) Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices
- 4) Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices
- 5) Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- 6) Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products
- 7) EMA: Guideline on human cell-based medicinal products EMEA/CHMP/410869/2006
- 8) EMA: Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products
- 9) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- 10) Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells
- 11) Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- 12) Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- 13) EMA: GMP for advanced therapy medicinal products: status EMEA/INS/GMP/372447/2008
- 14) EMA: Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products EMEA/149995/2008
- 15) Directive 2002/98/EC of the European

Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

- 16) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data
- 17) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
- 18) European Commission: Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810 (3 December 2009)
- 19) Heads of Medicines Agencies: Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications CTFG/VHP/2010/Rev1
- 20) European Commission: Consultation paper: Human tissue engineering and beyond: proposal for a community regulatory framework on advanced therapies (4 May 2005)
- 21) EMA: Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee

CAT/CPWP/568181/2009

- 22) EMA: Reflection paper on stem cell-based medicinal products (draft)
CAT/571134/09
- 23) EMA: Reflection paper on stem cell-based medicinal products.

Table 1 EUにおける「体細胞治療薬」と「組織工学製品」の定義

	体細胞治療薬	組織工学製品
1. 使用目的	製品に含まれる細胞・組織の薬理的、免疫学的または代謝的作用を通じた疾患の治療、予防または診断	ヒト組織の再生、修復または置換
2. 以下のいずれかに該当する細胞・組織を含む (又はそうした細胞・組織で構成される)		
● 実質的加工 *	使用目的に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる実質的加工を施された細胞・組織	
● 細胞・組織の機能	ドナーの体内での本来の機能と同じ機能を患者の体内でも果たすことを意図して利用するのではない細胞・組織	

*実質的加工に含まれない加工の具体例については文献5のAnnex I参照

**DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE
COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO
MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

Official Journal L – 311, 28/11/2004, p. 67 – 128

as amended by

**Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003
setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and
distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC**

Official Journal L – 33, 08/02/2003, p. 30 – 40

**Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004
amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the
Community code relating to medicinal products for human use**

Official Journal L – 136, 30/04/2004, p. 85 – 90

**Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004
amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for
human use**

Official Journal L – 136, 30/04/2004, p. 34 – 57.

**This text does not contain the Annex to Directive 2001/83/EC. The Annex currently in force
is laid down in Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive
2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code
relating to medicinal products for human use (*Official Journal L 159, 27/6/2003 p. 46 - 94*).**

DISCLAIMER:

**THIS TEXT IS AN INFORMAL CODIFICATION TO FACILITATE WORK WITH THE RELEVANT
LEGISLATION. ONLY THE VERSIONS AS PUBLISHED IN THE OFFICIAL JOURNAL OF THE
EUROPEAN COMMUNITY ARE BINDING**

**THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE
COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,**

**Having regard to the Treaty establishing the
European Community, and in particular Article
95 thereof,**

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 152(4)(a) thereof, [legal basis of Directive 2002/98/EC]

Having regard to the proposal from the Commission,

Having regard to the opinion of the Economic and Social Committee¹,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty²,

Whereas:

(1) Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products³, Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products⁴, Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products⁵, Council Directive 89/342/EEC of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for immunological medicinal products consisting of vaccines, toxins or serums and allergens⁶, Council Directive 89/343/EEC of 3 May 1989 extending the scope of Directives

65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for radiopharmaceuticals⁷, Council Directive 89/381/EEC of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products and laying down special provisions for proprietary medicinal products derived from human blood or human plasma⁸, Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use⁹, Council Directive 92/26/EEC of 31 March 1992 concerning the classification for the supply of medicinal products for human use¹⁰, Council Directive 92/27/EEC of 31 March 1992 on the labelling of medicinal products for human use and on package leaflets¹¹, Council Directive 92/28/EEC of 31 March 1992 on the advertising of medicinal products for human use¹², Council Directive 92/73/EEC of 22 September 1992 widening the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products and laying down additional provisions on homeopathic medicinal products¹³ have been frequently and substantially amended. In the interests of clarity and rationality, the said Directives should therefore be codified by assembling them in a single text.

(2) The essential aim of any rules governing the production, distribution and use of medicinal products must be to safeguard public health.

(3) However, this objective must be attained by means which will not hinder the development of the pharmaceutical industry or trade in medicinal products within the Community.

(4) Trade in medicinal products within the Community is hindered by disparities between

¹ OJ C 75, 15.3.2000, p. 11.

² Opinion of the European Parliament of 3 July 2001 (not yet published in the Official Journal) and Council Decision of 27 September 2001.

³ OJ 22, 9.2.1965, p. 369/65. Directive as last amended by Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

⁴ OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).

⁵ OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Commission Directive 2000/38/EC (OJ L 139, 10.6.2000, p. 28).

⁶ OJ L 142, 25.5.1989, p. 14.

⁷ OJ L 142, 25.5.1989, p. 16.

⁸ OJ L 181, 28.6.1989, p. 44.

⁹ OJ L 113, 30.4.1992, p. 1.

¹⁰ OJ L 113, 30.4.1992, p. 5.

¹¹ OJ L 113, 30.4.1992, p. 8.

¹² OJ L 113, 30.4.1992, p. 13.

¹³ OJ L 297, 13.10.1992, p. 8.