

り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することにより品質確保の方針・内容をケース・バイ・ケースで柔軟に定めるアプローチ方法である。なお、ここで言うリスクとは、ある目的（有効性・安全性など）を達成する上での阻害要因を指す。細胞・組織加工製品の安全性面での主なリスクとしては、「ウイルス等の感染性因子の伝搬」、「細胞の遺伝的不安定性と造腫瘍性」、「血清等の不純物混入」、「望まない免疫応答」、「非細胞成分による不必要な免疫応答、炎症反応、毒性」、「製品の意図しない生物応答」が挙げられ、製品開発においては、これらのリスクに対応した品質・安全性確保策が必要となる。特に、幹細胞は多分化能（multipotency）または多能性（pluripotency）と自己複製能という特徴を持ち、幹細胞を加工した製品は、加工内容や適用部位によっては、たとえ自己に由来するものであっても元来の細胞そのものではなく、また、存在していた、あるいは存在すべきであった（微小）環境とは異なる状態の下に臨床適用される可能性が高い。厚生労働省は、これらの点に留意し、各種幹細胞加工製品をより迅速に実用化するための品質・安全性確保に関する5つの指針を平成24年9月7日に発出した¹⁾。

冒頭に述べたように、細胞・組織加工製品／幹細胞加工製品は重篤・致命的ないしQOLを著しく損なう疾病・損傷を適用対象として開発される場合が多い。従って、これらの製品を治験・臨床研究でヒトに初めて使用する際には、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにしたうえで、なお残る「未知のリスク」と、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、身体の機能や形態を一定程度損なうことによりQOLを著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかも知れないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で、使用するかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。

1.3 幹細胞加工製品の造腫瘍性試験

1.3.1 ヒト多能性幹細胞の造腫瘍性と造腫瘍性試験国際ガイドライン

「造腫瘍性」(tumorigenicity)とは、動物に移植された細胞集団が増殖することにより悪性または良性の腫瘍を形成する能力を言う。ヒトES細胞株やヒトiPS細胞株はテラトーマ(奇形腫)形成能、すなわち造腫瘍性を元来の特性として保持しており、この点がヒト体細胞・体性幹細胞とは大きく異なる。したがって、ヒト多能性幹細胞(ES/iPS細胞等)を原材料とした医薬品・医療機器においては、未分化細胞の混入・残留により異所性組織や腫瘍が形成される可能性があり、最終製品の造腫瘍性の評価と管理が重要な課題となる。

現在、細胞の造腫瘍性試験に関する国際的なガイドラインとして唯一存在するのは、世界保健機関(WHO)の生物薬品標準化専門委員会第47次報告(1998)(Technical Report Series No.878, TRS 878)にあるAnnex I「生物薬品製造用の*in vitro* 基材としての動物細胞の使用の要件」²⁾である。WHO TRS 878にある造腫瘍性試験の内容は、極めて大雑把に言えば、「ヌード

マウス等の動物 10 匹に 10^7 個の細胞を投与して 16 週間観察し、陽性対照としては Hela 細胞などを用いる」というものであるが、注意しなければならないのはその適用対象と目的である。

WHO TRS 878 の造腫瘍性試験の適用対象は、あくまでワクチンやタンパク質製剤など、ヒトを対象に *in vivo* 又は *ex vivo* で投与される生物薬品を製造する際に *in vitro* 基材として用いられるヒト又は動物由来の細胞株である。「患者に移植する細胞」および「治療を目的に患者に移植する細胞株の原料となる細胞」は、WHO TRS 878 の対象外とされており、その特性解析においては規制当局等との議論が必要とされている。

WHO TRS 878 における造腫瘍性試験の目的は、生物薬品用細胞基材となる細胞株の均一なバンク（セル・バンク）の造腫瘍性の程度又は有無を正確に把握することにある。造腫瘍性の程度的大幅な変化又はその有無に変化が生じた場合、細胞特性に何らかの異常が起こったという指標となる。つまり、既知あるいは未知のウイルス感染、変異原性物質やストレスによる遺伝子変異・発がん遺伝子活性化など、原因はいずれにせよ、セル・バンクの安定性上の異常が発生したことを検出するための方策として、セル・バンクの造腫瘍性を細胞特性指標の一つとして評価し、品質管理に活用することが必要とされるわけである。

1.3.2 ヒト多能性幹細胞加工製品の造腫瘍性試験

ヒト多能性幹細胞加工製品についての造腫瘍性試験には、目的別に以下の 3 種類があり得る。①原材料の品質管理のための造腫瘍性試験、②製造工程管理のための造腫瘍性試験、③最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験、である。以下にこれら 3 種の造腫瘍性試験の特徴と方法について述べる。

(1) 原材料（細胞基材）の品質管理のための造腫瘍性試験

ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料は、文字通り、ヒト ES 細胞株やヒト iPS 細胞株等である。これらはヒト多能性幹細胞加工製品という生物製剤の一種を製造するための細胞基材である。従って、これらにおける「造腫瘍性」とは、すなわち生物製剤の原材料（細胞基材）の品質特性のひとつと捉えることが出来る。

ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞バンクの造腫瘍性における懸念事項は、WHO TRS 878 におけるセル・バンクの品質管理の考え方と同様に、「セル・バンクの造腫瘍性が既定の範囲内にあるか？」ということになる。ヒト多能性幹細胞加工製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞バンクの造腫瘍性の意味づけは WHO TRS 878 における細胞基材の造腫瘍性の意味づけとほぼ同じであることから、その評価方法についても、WHO TRS 878 の方法を準用することが可能であると考えられる。

(2) 製造工程（中間製品）管理のための造腫瘍性試験

ヒト多能性幹細胞加工製品の中間製品となる細胞集団には、目的細胞ないしその前駆細胞に加え残存多能性幹細胞およびその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。中間製品の造腫瘍性試験における「造腫瘍性」とは、製造工程管理のための指標としての意味合いがある。製造工程管理における造腫瘍性関連の懸念事項には、「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」

ということと「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」という2点がある。

中間製品の中に「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」ということに関しては、多能性幹細胞のマーカー遺伝子／マーカータンパク質を利用した方法により評価することが可能である。手技としては定量 RT-PCR やフローサイトメトリーなどが挙げられる。

中間製品の中に「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということを評価するための方法としては、例えば細胞増殖特性の評価（不死化細胞の検出）や軟寒天コロニー形成試験（足場非依存性増殖細胞の検出、後述）が挙げられる。造腫瘍性形質転換細胞の検出に *in vivo* 造腫瘍性試験系を活用することも考えられるが、最終製品（ないし中間製品）の中に含まれる僅かな造腫瘍性細胞を検出する必要があるため、WHO TRS 878 の方法よりも十分に低い検出限界を備えている必要がある。検出限界の低い試験系としては、T 細胞、B 細胞およびNK 細胞を欠失した NOD/SCID/ γ Cnull (NOG) など、ヌードマウスよりも免疫力の低下した重度免疫不全マウス系統を利用することが考えられる^{3, 4)}。ただし新規動物モデルを用いた科学的リスク評価のためには、細胞・組織加工製品の造腫瘍性の定量化方法の検討と、その標準化が必要である。

(3) 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒト多能性幹細胞加工製品の最終製品中の細胞集団、すなわち「投与細胞」には、目的細胞に加え、混入する前駆細胞や残存多能性幹細胞およびその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。また、最終製品の造腫瘍性試験における「造腫瘍性」には、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料であることが要求される。すなわち、最終製品における造腫瘍性関連の懸念事項には、「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」ということと「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに加え、「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」ということが挙げられる。

最終製品の中に「どのくらいヒト多能性幹細胞が残存しているか」「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに関しては、多能性幹細胞のマーカー遺伝子／マーカータンパク質の検出、細胞増殖特性の評価、軟寒天コロニー形成試験などで評価できる可能性がある。

一方、「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念については、*in vivo* 造腫瘍性試験が必要となる。その場合に考慮すべき点としては、①試験系の検出限界、②投与細胞数、③投与部位などが挙げられる。投与部位については可能ならばヒトでの投与部位に相当する部位を選択すべきである。もしも、物理学的障害を生ずるなどの理由により当該部位に対する投与細胞数に限界がある場合には、可能であれば投与部位を変更するのではなく、動物とヒトとの間の当該投与部位の相対的スケール比に応じて投与細胞数を調節する。すなわち、生着する微小環境と投与細胞との相互作用による腫瘍形成の可能性を考察することを優先する。免疫特権、炎症、虚血など、特殊な投与環境における細胞の挙動は動物モデルにおける *in vivo* での評価でなければ、考察することが困難だからである。

1.3.3 造腫瘍性関連 *in vitro* 試験

細胞集団の造腫瘍性、あるいは細胞集団中の造腫瘍性細胞を検出する系としていくつかの *in vitro* 試験系があるが、それぞれに長所と短所がある。それらを *in vivo* 試験法と併せて表1にまとめた。核型分析などの染色体異常を検出することを目的とする試験は技術的に確立されているものの、得られた結果と細胞の造腫瘍性との相関性が低いことが多く、最終製品の造腫瘍性を評価するというよりも、原材料の品質または製造過程における製品の遺伝的安定性を評価するという目的で実施されるべきものと言える。軟寒天コロニー形成試験は、がん細胞の多くが足場非依存的に増殖するのに対して接着性正常細胞は足場が存在しないとアポトーシス（アノイキス）を起こすという性質を生かした試験系で、細胞を分散して軟寒天に封入し、足場非依的な細胞増殖を検出する試験である。ただし、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞はトリプシン処理などによる分散によってアポトーシスを起こす特異な性質を持つことが知られており、ヒト多能性幹細胞加工製品の場合、単純には軟寒天コロニー形成試験を適用できない。我々は、分散誘導性アポトーシスを抑制すると言われる ROCK 阻害剤存在下にヒト iPS 細胞を分散、軟寒天中に播種した経験があるが、それでもコロニー形成は認められなかった⁵⁾。フローサイトメトリーや定量 RT-PCR は、特定のマーカータンパク質・マーカー遺伝子の発現を指標に未分化細胞または造腫瘍性細胞を短時間で検出する簡便な系で、フローサイトメトリーの場合は細胞を分離・回収出来る点、定量 RT-PCR はその高い感度が利点である。我々は、初代培養ヒト体細胞中にヒト iPS 細胞を添加して検討した結果、フローサイトメトリーでは 0.1%、定量 RT-PCR の場合には 0.002% の存在比のヒト iPS 細胞を有意に検出することができることを明らかにしている⁵⁾。不死化細胞を *in vitro* で検出する系としては、所定の培養期間を超えて細胞を培養し、その増殖特性を解析する試験がある。これらを組み合わせると未分化細胞および不死化細胞の存在を否定できれば、最終製品の造腫瘍性はかなり低いことが示唆されるが、臨床試験に進むことの妥当性は、投与細胞数、投与部位、リスクマネジメントプラン、あるいは *in vivo* 造腫瘍性試験データ等によって製品ごとに判断されるべきだと考えられる。

1.3.4 ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性試験

加工されていないヒト体細胞・体性幹細胞を使った移植医療の現場では造腫瘍性試験がほとんど行われていないことから明らかなように、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の原材料となる体細胞・体性幹細胞には、造腫瘍性がないと一般的に考えられている。従って、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関しては、「加工後の最終製品中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」という懸念と「投与細胞が、生着する微小環境において腫瘍を形成するか」という懸念についてのみ検討すればよいということになる。

特に、製品中の細胞がドナーでの基本機能と同様の基本機能を示すことを期待して製品を使用（「相同的使用」(homologous use) という）する場合には、「最終製品中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」ということが適切な試験（細胞増殖特性解析等）により十分に否定できれば、造腫瘍性については移植医療と同レベルと考えられ、それ以上の検討は必

表 1 主な造腫瘍性関連試験の能力と限界

in vivo 試験法				
試験法	測定事項	目的	利点	欠点
ヌードマウスへの移植	腫瘍形成	造腫瘍性細胞の検出	● 定量化の方策が整備 (WHO TRS 878)	● 時間 (数週間～数カ月)・費用がかかる ● 膵がん、乳がん、グリア細胞腫、リンパ腫、白血病細胞に由来する細胞株は腫瘍を形成しない ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
NOD-SCID マウスへの移植			● スードマウスよりも高感度	● 時間 (数週間～数カ月)・費用がかかる ● 定量化の方策が未整備 ● 胸腺腫を自然発症
NOG/NSG マウスへの移植			● NOD-SCID よりも高感度/胸腺腫なし	● 時間 (数週間～数カ月)・費用がかかる ● 定量化の方策が未整備
in vitro 試験法				
試験法	測定事項	目的	利点	欠点
細胞増殖特性解析 (所定培養期間を 超えた培養)	細胞増殖速度	不死化細胞 の検出	● 簡便・安価 ● 時にはヌードマウスよりも「高感度」 (不死化していても腫瘍形成のないケース)	● 僅かな不死化細胞の混入の検出には 時間がかかる
フローサイトメトリー	細胞マーカー 蛋白質発現	造腫瘍性 細胞・未分化 細胞の検出	● 短時間 (～1日)・簡便 ● 時には軟寒天コロニー試験よりも「高感度」 ● 細胞を識別・分離・回収できる	● 特定のマーカー発現細胞だけしか検出できない =マーカー(-)の造腫瘍性細胞を見逃すおそれ ● ゲートの掛け方で結果がばらつく
qRT-PCR	細胞マーカー 遺伝子発現	細胞の検出	● 短時間 (～1日)・簡便 ● 時にはフローサイトメトリーよりも「高感度」	● 特定のマーカー発現細胞だけしか検出できない =マーカー(-)の造腫瘍性細胞を見逃すおそれ
軟寒天コロニー形成試験	コロニー形成	足場非依存的 増殖の検出	● in vivo 試験より短時間(数週間～1カ月程度) ● 安価 ● 時にはヌードマウスよりも「高感度」	● 浮遊系細胞に使用できない ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない ● ヒト ES/iPS 細胞は検出不能(分散誘導性細胞死)
核型分析	染色体の数・ サイズ・形	染色体異常 の検出	● 技術的に確立	● 相関性の問題 (染色体異常⇔造腫瘍性) ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
染色体 CGH および アレイ CGH	ゲノム DNA の コピー数異常			
蛍光 <i>in situ</i> ハイブリ ダイゼーション(FISH)分析	特定遺伝子の 位置・コピー数			

表2 米国・EU で承認済みのヒト細胞・組織加工製品の造腫瘍性関連試験（それぞれの審査概要から抽出・整理）

	製品名	細胞/足場材料	適用	造腫瘍性試験			核型分析	免疫不全動物を用いた他の試験(動物)	備考
				<i>in vivo</i> (動物)	軟寒天コロニー形成試験	細胞増殖特性解析			
米国	Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷						
	Provenge	自己樹状細胞 (PAP 抗原提示)	転移性 前立腺がん						「自己由来製品なので」非臨床安全性試験なし
	laViv (azficel-T)	自己線維芽細胞	ほうれい線 解消 (美容整形)						「ヒトでの経験が豊富なので」非臨床試験なし。なお臨床試験中に腫瘍形成1例
	HemaCord (HPC-C)	同種臍帯血由来 造血前駆細胞	造血幹細胞 移植			○			Colony forming unit 測定
	Epicel	自己角化細胞/ マウス細胞層	熱傷	○ (ヌードマウス)	○		○ (ヌードマウス)		ヌードマウス・軟寒天 ともに陰性
	Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞+ 同種線維芽細胞/ ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	○ (ヌードマウス)			○ (hu-SCID マウス)		マスターセルバンクがヌードマウスで陰性
	Gintuit (Apligraf (Oral))	同種角化細胞/ ウシ由来コラーゲン	口腔軟組織 再生	○ (ヌードマウス)					マスターセルバンクがヌードマウスで陰性
	TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞/ ナイロン基材	熱傷		○		○ (ヌードマウス)		軟寒天で陰性
	Dermagraft	同種線維芽細胞/ ポリグラクチンメッシュ	皮膚潰瘍	○ (ヌードマウス)			○ (ヌードマウス)		ヌードマウスで陰性
	OrCel	同種角化細胞+ 同種線維芽細胞/ ウシ由来コラーゲン	熱傷 表皮水疱症				○ (SCID マウス, ヌードマウス)		
EU	ChondroCelect	自己軟骨細胞	軟骨損傷			○	○ (ヌードマウス)		既定期間を越えた培養で細胞老化確認

要ないと考えられる。

表2に欧米において薬事承認済みのヒト細胞・組織加工製品（すべてヒト体細胞加工製品）を示すと同時に、各製品の審査概要に記載されている造腫瘍性関連試験の内容を示す。ヌードマウスを用いた *in vivo* 造腫瘍性試験を実施している製品が4件ある。これらの試験では少量の造腫瘍性細胞が混入している場合でも結果はすべて偽陰性になってしまう可能性が高い。もちろん、結果が陰性であることにより、造腫瘍性の高い細胞が極端に大量（数十%程度）には混入していないことを確認することはできるが、それほどの混入ならば、より簡単に安価な細胞増殖特性解析で何らかの明らかな異常が認められるはずである。

ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品は相同的使用、非相同的使用ともに、世界各地で臨床応用が進んでいるが、製品の投与を原因とする腫瘍形成の報告はほとんど存在せず、これまでに科学論文として報告されたものは、ヒト胎児由来神経幹細胞を用いた毛細血管拡張性運動失調症の治療により脳腫瘍が形成されたとするもの1件しかない⁶⁾。筆者らの知るところでは、ヒト成人由来体細胞・体性幹細胞の投与による腫瘍形成の報告はない。過去にヒト間葉系幹細胞の *in vitro* 培養時の自発的な悪性形質転換が4件報告されているが、このうち2件^{7, 8)} はがん細胞株のクロスコンタミネーションによるものであることが後に判明している。また、残りの2件^{9, 10)} では *in vitro* 培養時に細胞の不死化が検出されている。これらのことは、GMPによる最終製品への悪性腫瘍細胞のクロスコンタミネーション防止が重要であること、および細胞増殖特性の把握が重要であることを示している。したがって、GMPに準拠して培養・加工され、細胞増殖特性解析で異常がないことを確認した成人由来のヒト体細胞・体性幹細胞の移植については、非臨床安全性試験としての *in vivo* 造腫瘍性試験を行う必要性は高くないと考えられる。

1.3.5 造腫瘍性試験に関するまとめ

ヒト多能性幹細胞加工製品を含む細胞・組織加工製品を対象にした造腫瘍性試験ガイドラインは今のところ存在しない。WHO TRS 878の造腫瘍性試験は対象・目的が異なるため、細胞・組織加工製品の造腫瘍性評価にそのまま転用することには無理がある。解決策としては、重度免疫不全マウスの利用が考えられ、重度免疫不全マウスを用いた造腫瘍性の定量的評価法の開発と標準化が目下の課題である。造腫瘍性関連試験には *in vitro* の試験系もあり、各試験系の能力と限界を科学的に踏まえ、個別の製品で示すべき具体的な評価事項に合うかどうかで取捨選択する必要がある。

文 献

- 1) 薬食発 0907 第2号, 第3号, 第4号, 第5号, 第6号, 厚生労働省医薬食品局長通知別添
- 2) http://www.who.int/biologicals/Cell_Substrates_clean_version_18_April.pdf

- 3) M. Ito *et al.*, *Blood*, 100, 3175 (2002)
- 4) K. Machida *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, 34, 123 (2009)
- 5) T. Kuroda *et al.*, *PLoS One*, 7, e37342 (2012)
- 6) N. Amariglio *et al.*, *PLoS Med.*, 6, e1000029 (2009)
- 7) D. Rubio *et al.*, *Cancer Res.*, 65, 3035 (2005)
- 8) GV. Røsland *et al.*, *Cancer Res.*, 69, 5331 (2009)
- 9) Y. Wang *et al.*, *Cytotherapy*, 7, 509 (2005)
- 10) DQ. Tang *et al.*, *Am. J. Stem. Cells.*, 1, 114 (2012)

第5章：再生医療分野の関連規制

第3節 FDAの動向

佐藤陽治, 村岡ひとみ
国立医薬品食品衛生研究所

(株)技術情報協会

『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第3節 FDAの動向

はじめに

再生医療に用いられる細胞・組織加工医薬品等は米国では351HCT/Pという製品の範疇に属する。細胞・組織加工医薬品等は、滅菌・精製などの処理が不可能なために感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあること、生きた細胞を含み極めて動的な特性を持つ先端的产品であって、品質や安全性の確保に未知・未経験の要素が多いことなどの理由から、重篤・致死のまたはQOIを著しく損ない、かつ他に治療方法がないような稀少疾病・難病を適用対象として開発される場合が多い。本稿では、重篤・致死のまたは重度の衰弱をもたらす稀少疾病・難病に対する医薬品等（細胞・組織加工製品も含む）の迅速な実用化を目的とした、様々な米国の制度について概説するとともに、稀少疾患・難病に対する細胞・組織加工製品の早期実用化に関する最近のFDAの動向について紹介する。

1. 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」(HCT/P)

日本で「細胞・組織利用医薬品等」¹⁾、「細胞組織製品」²⁾、または「細胞調製品」³⁾と呼ばれるものは、米国では「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」(HCT/P: human cells, tissues or cell/tissue-based product)という製品の範疇に含まれており、治験に限らず製品開発を目的としない臨床研究に対してもFDAが規制を行っている。HCT/Pは「ヒト細胞または組織を含む、またはヒト細胞または組織から成る品物であり、ヒト患者に対して埋植、移植、注入または導入することを目的としたもの」と定義されている(21CFR1271.3(d):連邦規則集第21編第1271.3(d)項)。HCT/Pは、公衆衛生サービス法(PhS Act: Public Health and Service Act)の側面からさらに2種類に大別される。すなわちPhS Act第361条に基づく「ヒト組織」(361HCT/P)と第351条に基づく「ヒト細胞治療薬および遺伝子治療薬」(351HCT/P)がある。HCT/Pのうち、21CFR1271.10(a)の要件すべて(表1)に該当する場合には361HCT/Pに該当し、そうでない場合には351HCT/Pに該当する。361HCT/Pは、販売承認申請が不要で、査察によって規制される。351HCT/Pのうち生細胞を含む製品は、日本における「細胞・組織加工医薬品等」⁴⁾に相当し、米国内での臨床使用に際し、生物製剤または医療機器として品目毎に治験届および販売に関するFDAの承認が必要とされる。ある特定のHCT/Pが生物製剤、医療機器のどちらの範疇に属するかは作用の主様式(PMOA: Primary Mode of Action)に従って決定される。すなわち、細胞・組織の生化学的機能・免疫学的機能・代謝機能が主な作用様式となるならば生物製剤となり、逆に物理的・構造的機能が主な作用様式となるならば医療機器に分類される⁵⁾。2012年7月現在、FDAから販売承認を得ている351HCT/Pは表2の通りである。

表1 361HCT/Pであるための要件(21CFR1271.10(a))

(1) HCT/Pの処理が最小限*(minimal manipulation)
(2) HCT/Pが、細胞・組織の採取部位と同等な部位への適用(homologous use)にのみ限定される場合で、そのことが表示、宣伝等に反映されている
(3) 製造工程に他の物質(水、クリスタロイド、滅菌剤、保存料、または貯蔵剤を除く)と細胞または組織との複合体化が含まれず、かつ水、クリスタロイド、滅菌剤、保存料、または貯蔵剤の添加によって当該HCT/Pに関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じない
(4) 以下の何れかに該当する場合: 1) HCT/Pに全身的な作用がなく、その主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがない場合; または 2) HCT/Pに全身的な影響がある、またはその主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがある場合で: なおかつ i) 自己への使用を目的とする場合; ii) 一親等または二親等の血縁関係の同種のための使用である場合; または iii) 生殖目的の使用である場合
*注: 最低限の処理(minimal manipulation)の要件(21CFR1271.3(f)) ① 構造のある組織については、再建、修復または置換における当該組織の有用性に関して組織本来の特性に変化を与えるものではないこと; また、 ② 細胞ないし構造のない組織については、細胞または組織の本来の生物学的特性に変化を与えるものではないこと

表2 FDAの販売承認を得ている351HCT/P (2012年7月現在)

製品名	細胞/足場材料	適用	分類	承認
Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷	生物製剤	BLA
Provence	自己樹状細胞 (PAP 抗原提示)	転移性 前立腺がん	生物製剤	BLA
laViv (azhcel-F)	自己線維芽細胞	ほうれい線解消 (美容整形)	生物製剤	BLA
HemaCord (HPC-C)	同種臍帯血	造血幹細胞移植	生物製剤	BLA
Gintuit (Apligraf (Oral))	同種角化細胞 /ウシ由来コラーゲン	歯肉再生	生物製剤	BLA
Epicel	自己角化細胞 /マウス細胞層	熱傷	医療機器	HDE
Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞 +同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞 /ナイロン基材	熱傷	医療機器	PMA
Dermagraft	同種線維芽細胞 /ポリグルクチンメッシュ	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
OrCel	同種角化細胞 +同種線維芽細胞 /ウシ由来コラーゲン	熱傷 表皮水疱症	医療機器	PMA (熱傷) および HDE (表皮水疱症)

2. 351HCT/Pの臨床試験・販売承認審査

治験(商業目的)か臨床研究(非商業目的)かに拘わらず、販売未承認の351HCT/Pの臨床試験を行う場合には、FDAに申請を行わなければならない。日米EU医薬品規制調和国際会議ICHのGCP(Good Clinical Practice)に基づいた米国GCP(21CFR50.56)を順守する必要がある。FDAでは生物製剤に分類される製品はCBER(Center for Biologics Evaluation and Research)の所管となり、医療機器に分類される製品はCDRH(Center for Devices and Radiological Health)の所管となるが、医療機器と分類される351HCT/Pに関しては、CBERとCDRHが連携して相談・審査にあっている。生物製剤としての351HCT/Pの場合は、cGMP(Current Good Manufacturing Products)とcGTP(Current Good Tissue Practice)に従って製造し、研究用新薬IND(Investigational New Drug)申請の後に臨床試験を行い、生物製剤承認申請BLA(Biologics License Application)を通じて販売承認を得ることになる。一方、医療機器としての351HCT/Pの場合には、医療機器用のGMPであるQSR(Quality Systems Regulation)とcGTPに従い製造した製品について、研究用機器特例IDE(Investigational Device Exemption)申請の後に臨床試験を行い、市販前承認PMA(Premarket Approval)を通じて販売承認を得る。

3. 迅速承認制度

351HCT/Pに限らず、重篤な疾病を対象とした新規の医薬品、生物製剤および医療機器の迅速な上市を達成することを目的として、通常の販売承認審査以外に様々な審査制度を用意している。

3.1 医薬品・生物製剤

3.1.1 Fast Track Drug Development Program (ファースト・トラック制度)

重篤ないし致死的な疾病の治療薬で、かつアンメット・ニーズを充足することのできる可能性の高い製品の開発を促進し、審査を迅速に行うためのプログラム。「連邦食品医薬品化粧品法」(FD&C Act: Federal Food, Drug, and

Cosmetics Act) の Section 506 (21 U.S.C. 356) に基づく。IND 前から開発段階のいずれの時点でもファースト・トラックの指定は請求できる。ファースト・トラックの指定を受けると、FDA との相談のためのミーティングを優先的に持つことができる。また、申請資料を一括して提出するのではなく、分割して、試験結果が得られ次第提出できる。FDA は全データが揃わなくとも試験結果が提出され次第順次審査を行う。また、サロゲート・エンドポイント（簡便もしくは短期間に観察可能で、本来のエンドポイントを合理的に推測することが可能な評価項目）のデータに基づく評価を採用できることなども利点である。

3.1.2 Accelerated Drug Approval Program (加速承認制度)

FD&C Act Section 506, 21 CFR 314 (新薬承認申請) および 21 CFR 601 (生物製剤承認申請) に基づく。重篤ないし致死的な疾病のための新薬については、十分に管理の行き届いた臨床試験によってサロゲート・エンドポイントに対する有効性、または生存や不可逆的病状以外のエンドポイントに対する有効性を示すことができれば販売承認がなされる場合がある。ただし、臨床研究は続行し、有用性を確認しなければならない。市販後調査も必要。

3.1.3 Priority Review Policy (優先審査制度)

CDER または CBER による優先的な審査により、審査期間を通常約 10 カ月のところから約 6 カ月に短縮させる制度。生物製剤の場合には、重篤または致死的な疾病の治療、診断または予防における有効性ないし安全性において有意な改善をもたらす製品、または有意な改善をもたらす可能性のある製品とみなされれば適用される³⁴⁾。

3.1.4 Orphan Drug Designation (オーファン製品指定)

1983 年に「オーファンドラッグ法」(Orphan Drug Act) が制定され、対象患者が米国内で 20 万人以下の医薬品、または米国内に 20 万人以上患者がいるが開発して販売承認を得るまでの費用が米国内の売り上げでは賄えるということが合理的に考えて期待できないような医薬品・生物製剤については、これをオーファン製品として指定し、臨床研究に対する研究費支援、臨床研究費用の税控除、FDA に対する申請手数料の免除、および 7 年間の市場独占権を認めている。オーファン製品指定の審査はオーファン製品開発室 (OOPD: Office of Orphan Products Development) で行われる。FDA の情報サイト <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd> によれば、現在、少なくとも 80 程度の HCT/P がオーファン製品指定を受けていることが分かる。ただし、オーファン製品 (生物製剤) として FDA から販売承認を受けた HCT/P はまだない。

3.2 医療機器

すべての資料を一括して提出する通常の PMA に加え、出来るだけ早く機器の販売を可能にするための方法として申請書の早い時期から申請者と協力する方法として、Modular PMA, Streamlined PMA, Product Development Protocol (PDP) がある。また、稀少疾病・障害のために使用する医療機器の開発促進策として、人道機器特例承認 (HDE: Humanitarian Device Exemption) がある。

3.2.1 Modular PMA (モジュラー PMA)

申請者は PMA を、製造、前臨床試験、臨床試験等に細分化したモジュール (部分) に分解する。モジュールは個別に完成され、順次 FDA に提出・審査される。最初の段階で、モジュール提出計画 (PMA シェル) を策定し、内容に関して申請者と FDA とで合意する必要がある。各モジュールを受理した後、ただちに審査を開始する。最後のモジュールが提出された時には、審査の多くが終了しているので、審査が手早く終わることが期待できる。なお、審査料は最初の PMA モジュールを提出する前に支払う。モジュラー PMA は、PMA 申請書提出が間近である場合や、機器の設計が流動的で変更する可能性が高い場合には不向きである。

3.2.2 Streamlined PMA (簡素化 PMA)

簡素化 PMA は CDRH の臨床検査機器課で始められた方法である。従来型 PMA 同様に PMA 資料を一括提出するが、FDA が機器の技術・用途をよく理解している場合に適用される。簡素化 PMA 審査は、FDA ガイダンスまたは FDA が評価済みの公開の審査方法がある場合や、類似製品の審査経験を FDA が豊富に持つ場合に用いることが適当であるとされる。

3.2.3 PDP (Product Development Protocol, 製品開発プロトコル)

21 CFR 814.19 に規定される販売承認を得るための方法。FDA が製品開発プロトコルを完成したことを公示したクラス III 医療機器は PMA 承認を持つとみなされる。試験開始前にプロトコル (仮説, 目的, エンドポイント等) を根拠として承認する。PDP の過程に進む製品としては、技術が業界で十分確立しているものが理想的である。

3.2.4 HDE (Humanitarian Device Exemption, 人道使用機器特例承認)¹¹⁾

21 CFR 814.100-126 に規定される。人道使用機器 (HUD, Humanitarian Use Device) とは、米国内で年間 4 千人以下が罹患ないし発症する疾病または病態の治療または診断において患者にとって有益で、他に有効な機器が存在しない医療機器と定義される。このような稀な疾病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 指定もオーファン製品指定と同様に OOPD で行われる。HUD として販売するためには、HDE (人道使用機器特例承認) 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を免除される点が特徴的である。すなわち、有効性を合理的に立証する臨床試験結果は必要とされない。ただし安全性についての評価は必要で、機器によって不合理または明らかな病気・障害のリスクに患者をさらすようなことがないこと、想定されるベネフィットが病気・障害のリスクを上回ること、現在利用可能な機器や代替治療法のリスク・ベネフィットを考慮すること、が必要とされる。他に HDE に特徴的なこととして、使用される医療施設の倫理委員会 (IRB) の承認が必要であることが挙げられる (21 CFR 814.124)。機器が HDE 承認を受けていれば、患者へのインフォームドコンセントは要求されない。なお HUD の製造については QSR 準拠が原則であるが、免除請求が可能で、FDA の判断で QSR 準拠を免除されることがある。なお、FD&C Act Section 520 (m) (21 U.S.C. 360j) によって、実費以上の値段で販売して利益を得ることは禁止されている。ただし、2007 年小児用医療機器安全性・改善法 (The Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007, Public Law 110-85) により、小児の患者ないし小児の集団への適用を目的とし、2007 年 9 月 27 日以後に承認された HUD については、既定の出荷数を超えない範囲で利益目的に販売しても構わない。HDE の審査期間は 75 日以内と規定されている。これまでに医療機器として販売承認を受けた 351 HCT/P の中では、培養皮膚製品である Epicel と OrCel が、それぞれ熱傷と表皮水疱症の適用において HDE 承認を受けている (表 2)。

4. FDA オーファン製品開発室

1983 年に成立したオーファンドラッグ法には、稀少な疾病・病態の診断、予防または治療を目的とした製品の開発を連邦政府がサポートすることが国の方針であるということが明示されている。本法律に対応するための組織として、FDA にはオーファン製品開発室 (OOPD) がある。OOPD の任務は、稀少疾病用製品 (医薬品、生物製剤、医療機器、医療用食品 (医師の監視下でのみ使用でき疾病や栄養管理用として特別に使用される食品)) の開発と評価を推進することであり、オーファン指定の申請のあった製品について、科学的データおよび臨床データに基づき、当該製品が稀少疾病用製品に該当するかどうか、および公的に開発を推進すべきかどうかについての評価が行われている。また OOPD は稀少疾病に関し、産官学および患者団体の意見集約の場としても機能している。

5. 販売未承認の製品の臨床利用

上記制度の他に、米国では未承認の生物製剤および医療機器の臨床利用は、重篤・致命的・代替療法のない疾病に対する緊急的もしくは人道的使用において認められている。これはあくまで例外的な措置(広い意味でのコンパッションエート・ユース(人道的使用))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。生物製剤に関しては、通常のIND申請を行うことができない緊急時、臨床プロトコル外の患者、特定の個人患者に使用することが可能である。医療機器に関しては、臨床試験中の緊急時での使用、臨床試験の基準外の患者への使用、臨床試験途中の患者の追加、臨床試験完了後で販売承認前使用が可能になっている。

6. FDA 安全性・イノベーション法

2012年7月、「FDA 安全性・イノベーション法」(FDASIA: Food and Drug Administration Safety and Innovation Act)が成立した。この法律は、革新的な医薬品、医療機器、ジェネリック医薬品およびバイオ後続品の審査料を徴収するFDAの権限やその他の制度改革について定めたものであり、再生医療/細胞・組織利用製品の開発・実用化にも大きな影響を与えるものになると考えられる。

6.1 審査料

FDASIAでは製薬業界とFDAとの間で審査料の交渉が可能なが明文化されている。また、2013-2017会計年度の間も継続して医薬品審査の促進を目的とした審査料を徴収する権限をFDAに認めている。審査料の値上げと引き換えに、FDAは「審査の迅速性の確保」「審査過程における申請者とのコミュニケーションの緊密化」「稀少疾病等の患者とのコミュニケーションの拡充」「組織パフォーマンスの自己評価」を実施することになる。また、ジェネリック医薬品およびバイオ後続品の審査料についてはFDASIAで初めて明文化された。

6.2 ファースト・トラックと加速承認

FDASIAには、重篤・致命的な疾病の治療を目的とした医薬品の審査・承認プロセスに関する改正がいくつか記されており、これらの改正により、再生医療/細胞・組織利用製品の審査も加速されると期待される。FDASIAでは、ファースト・トラックの指定を受けた医薬品等の開発振興および審査促進をFDAに求めている。また、加速承認制度を強化し、ファースト・トラック指定製品を含めた難病治療薬の販売承認審査を迅速化するための仕組みの整備も求めており、FDAは関連ガイダンス案をFDASIAの発効から1年以内に作成し、その翌年に正式に発出することが求められている。

さらにFDASIAでは、重篤な疾病・病態の治療を目的とし、かつ既存の治療方法よりも明らかに優れていることが予備的な臨床データによって示された治療法を「打開治療法」(Breakthrough Therapy)とし、その指定を受けた医薬品の開発と審査の促進もFDAに求めている。FDAは打開治療法に関するガイダンス案をFDASIA発効後18カ月以内に作成し、その翌年に正式に発出することが求められている。

6.3 稀少疾病

稀少疾病治療薬の開発促進については上記の他にも幾つかの条項があり、例えば、稀少疾病の関係者(産業界、アカデミア、患者団体など)とFDAとの対話の機会を設けることや、審査に際して稀少疾病に関する外部専門家の意見を必要に応じて聴取することが求められている。また、小児稀少疾病(出生から18歳までに発症する稀少疾病)の治療薬開発には優先審査制度が適用されることになっている。

おわりに

FDASIAにあるように、米国はアンメット・ニーズを克服するための革新的医薬品・医療機器の開発と実用化の促進を国の方針とし、その実現のため、FDAには制度のさらなる改善が求められている。近年の科学の発展とともに、重篤・

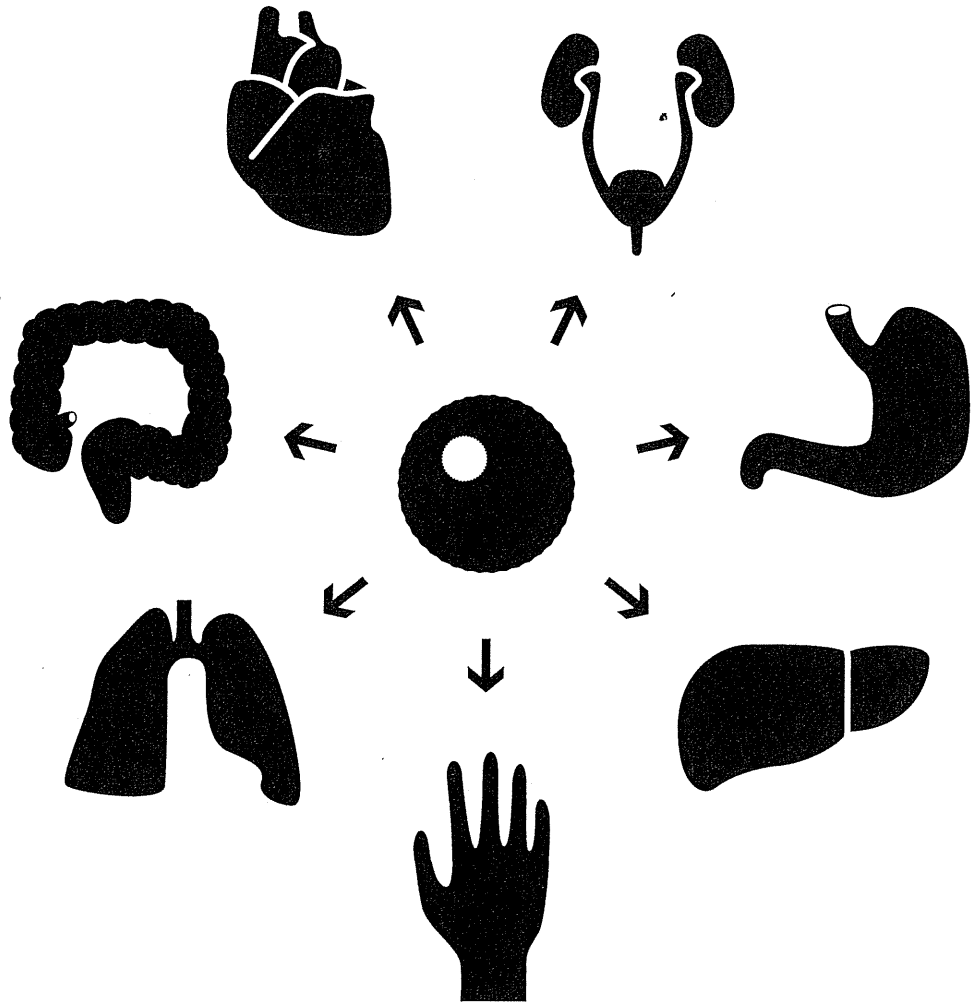
致死的な稀少疾病に対する標的分子やバイオマーカーの同定・開発が行われるとともに、再生医療からのアプローチも多く試みられるようになり、これらを駆使した革新的な医薬品・医療機器の開発に期待が集まっている。医薬品・医療機器の安全性・有効性の判断にはリスクとベネフィットのバランスが重要であるが、その評価においては製品が革新的であればあるほど開発者にとっても審査側にとっても未知・未経験の要素が多くなる。そうした状況下で、稀少疾患・難病に苦しむ患者にいち早く新しい治療法を届けるにはどうしたらよいか、という大きな問題の解決策を探る際、本稿で挙げた米国の制度における考え方が参考になると考えられる。

文 献

- 1) 平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」
- 2) 平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号「生物由来原料基準」
- 3) 平成 22 年 11 月 1 日厚生労働省告示第 380 号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」
- 4) 平成 20 年 2 月 8 日薬食発第 0208003 号「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
- 5) 平成 20 年 9 月 12 日薬食発第 0912006 号「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
- 6) FDA Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product. Federal Register Vol. 70, No. 164 August 25, 2005
- 7) FDA Guidance for Industry and FDA Staff : Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update. September, 2006
- 8) FDA Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs-Designation, Development, and Application Review. January, 2006
- 9) FDA/CDER MAPP 6020. 3 Review Classification Policy : Priority (P) and Standard (S). July 16, 2007
- 10) FDA/CBER SOPP 8405 Complete Review and Issuance of Action Letters. September 20, 2004
- 11) FDA Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff -Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation : Questions and Answers. July 8, 2010

—再生医療への期待

堀友繁 監修 / 田中正躬 編著



Induced
Pluripotent
Stem
Cells

幹細胞技術の標準化

第3章	1	隅藏 康一	文部科学省 科学技術政策研究所第2研究グループ 統括主任研究官 政策研究大学院大学 准教授
	2	白橋 光臣	iPS アカデミアジャパン株式会社 取締役 ライセンス部 部長
	3	大滝 義博	株式会社バイオフィロンティア パートナーズ 代表取締役社長 東北大学 客員教授
	4	池田 俊也	国際医療福祉大学大学院 薬学研究科 教授
		山我 美佳	国際医療福祉大学大学院 医療・生命薬学専攻 博士課程 帝人ファーマ株式会社 創薬推進部 プロジェクトマネージャー
	5	見上 公一	総合研究大学院大学 学融合推進センター 助教
	6	安田 智	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
		佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 部長
第4章	1	江上 美芽	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 客員教授 株式会社ウェルタイム・コーポレーション 代表取締役社長
		岡野 光夫	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授
	2	小林 英司	自治医科大学 先端医療技術開発センター 先端治療開発部門 客員教授 株式会社大塚製薬工場 特別顧問
	3	浅野 武夫	内閣官房 医療イノベーション推進室 企画官
	4	八山 幸司	元 内閣官房 医療イノベーション推進室 企画官 (現 経済産業省 産業技術環境局 地球環境連携・技術室長)
終章		田中 正躬	一般財団法人日本規格協会 理事長 元 ISO 会長
あとがき		堀 友繁	一般財団法人バイオインダストリー協会 先端技術・開発部 部長 新潟薬科大学 応用生命科学部 非常勤講師

3.6 再生医療の規制・制度等に関する欧米の動向

欧米の細胞・組織加工製品を用いた再生医療の臨床研究は、商業・非商業的目的にかかわらず原則 GCP (Good Clinical Practice) に準拠して行われる。細胞・組織加工製品は、米国では食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) が生物製剤もしくは医療機器に分類して規制を行う。欧州では、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA) が先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) として薬事承認審査を行うが、臨床試験の実施に関する手続きは加盟国の管轄となっている。また、未承認の細胞・組織加工製品であっても、緊急的もしくは人道的な使用が欧米で認められている。

3.6.1 はじめに

2012年3月現在、欧米で製造販売承認されている細胞・組織加工製品は、米国で9品目、欧州で15品目に上っている。一方、日本においてはJ-TEC社(1.4参照)の自家培養表皮「ジェイス」の1品目のみに留まっている。欧米においては、細胞・組織加工製品を用いた臨床研究が、原則として治験レベルで行われている。本節では、欧米の細胞・組織加工製品の臨床利用までの道筋について規制当局の考え方も含めて概説したい。

3.6.2 欧米の規制制度

(1) 米国

米国においてヒト細胞・組織利用製品は、加工の有無にかかわらず HCT/P (Human Cells, Tissues and Cellular/Tissue-based Products) に区分され、治験に限らず製品開発を目的としない臨床研究に対しても FDA が規制を行っている。FDA の HCT/P に対する規制は、「リスクベースアプローチ (Risk-Based Approach)」と呼ばれる基本原則に基づいて行われている¹⁾。すなわち

規制の方針・内容を定めるにあたって、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因子を探り当てることをベースにし、その影響の度合いを科学的に評価することを行っている。ちなみにこの場合でのリスクとは、安全性や有効性などの目的の達成の阻害要因のことを意味している。HCT/Pは、公衆衛生サービス法の側面から更に2種類に大別され、すなわち公衆衛生サービス法第361条が適用される「ヒト組織」(361HCT/P)と、公衆衛生サービス法第351条および食品医薬品化粧品法が適用される「ヒト細胞治療薬および遺伝子治療薬」(351HCT/P)がある。日本におけるヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品または医療機器は、細胞・組織に最低限の処理以上の加工を施したものに関しては、351HCT/Pに該当すると考えられる。しかしながら、加工が最低限の処理で同じ細胞組織製品であっても、用途・適用によって361HCT/Pにも351HCT/Pにもなることがある。例えば、自己由来の最低限の処理のみ施された骨髄幹細胞は、造血系再構築に用いられる相同使用ならば361HCT/Pとなり、心臓の修復に適用される非相同使用ならば351HCT/Pとなる。さらに351HCT/Pは、主たる作用様式に基づいて生物製剤または医療機器に分類される。作用の主様式が、細胞・組織の生化学的・免疫学的・代謝的機能であれば生物製剤としての、細胞・組織の物理的・構造的機能であれば医療機器としての規制を受けることになる²⁾。

(2) 欧州

欧州連合(EU)では、医薬品は各国承認を除きEMAが審査を担当している。一方、医療機器に関しては、いずれかのEU加盟国により認定された国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いる。遺伝子治療医薬品および体細胞治療医薬品は、医薬品に分類されるATMPとして扱われる。再生医療に用いるための組織工学製品は、医薬品に分類されるか、医療機器に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであったが、ATMPの販売承認規制を定めたRegulation (EC) No 1394/2006が2008年12月に施行され、組織工学製品もATMPの範ちゅうに加えら

た。さらに ATMP は、加盟国における承認審査を経ずに EMA で中央審査が行われることとなった³⁾。経過措置として、組織工学製品ではない ATMP の場合には3年の移行期間(2011年12月まで)、組織工学製品である場合には4年の移行期間(2012年12月まで)が与えられており、それまでに ATMP としての EMA 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。EMA の ATMP に対する規制の基本原則は、米国と同様にリスクベースアプローチである⁴⁾。ATMP は原材料、製造工程、最終製品の形態および臨床における使用法が製品ごとに異なることから、品質・安全性の確保には、リスク分析に基づいたケースバイケースの対応が必要であると EMA は考えている。

3.6.3 欧米の臨床試験制度・販売承認審査

(1) 米 国

治験に限らず販売未承認の 351HCT/P の臨床試験を行う場合は、FDA に申請を行わなければならない。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH) の GCP に基づいた国内 GCP を順守する必要がある。FDA では生物製剤と医療機器の分類に従い、生物製剤に分類されたものは生物学的製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) が、医療機器に分類されたものは医療機器・放射能保健センター (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) が所管するが、医療機器と分類される 351HCT/P に関しては、CBER と CDRH が連携して相談・審査にあたっている。生物製剤としての 351HCT/P の場合は、cGMP (Current Good Manufacturing Practice) と cGTP (Current Good Tissue Practice) に従って製造し、研究用新薬 (Investigational New Drug, IND) 申請の後に臨床試験を行い、生物製剤承認申請 (Biologics License Application, BLA) を通じて販売承認を得ることになる。一方、医療機器としての 351HCT/P の場合には、医療機器用の GMP