

資料 3

厚生労働省 再生医療に関する制度的枠組み検討会

再生医療・細胞治療製品の規制等に関する海外調査報告

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬品部 第2室 室長

佐藤 陽治

平成22年3月

目次	頁
1. 調査結果の概要	4
(1) 全体概要	4
(2) 各国の概要	5
1) 米国 FDA	5
2) 欧州 EMA (EMEA)	6
3) 英国 MHRA	7
4) 独国 PEI	8
5) 仏国 AFSSAPS	9
2. 調査結果	11
2. 1章 米国 FDA	11
(1) 規制等	11
1) 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義	11
2) HCT/P の規制における基本原則：リスクベースアプローチ	12
3) 361HCT/P と 351HCT/P	13
4) cGMP の適応除外	17
5) HCT/P を担当する組織	17
6) HCT/P の品目分類	19
7) FDA の各センターでの規制品目リスト	20
(2) 臨床試験制度	22
1) 生物製剤, IND 審査制度	22
2) 医療機器, IDE 承認制度	24
(3) 事前相談・販売承認審査の実際	26
1) 相談制度	26
2) 販売承認審査	30
3) 開発期間短縮・承認促進のための制度	33
(4) 研究開発支援	36
1) FDA 外部の連邦・州政府機関による促進策	36
(5) その他	38
1) 市販後の対策	38
2) トレーニング	38

2. 2章 欧州 EMA	40
(1) 規制等	40
1) 先端医療医薬品の規制の枠組み	40
2) Regulation (EC) No 1394/2007 の概要	40
(2) 臨床試験制度	43
1) ATMP の臨床試験	43
(3) 事前相談・販売承認審査の実際	44
1) 事前相談制度	44
2) ATMP の中央審査	44
3) 経過措置	44
4) 先端医療委員会 (CAT) の構成と任務	45
5) ATMP 承認審査における EMA 各組織の役割	47
(4) 研究開発支援	48
(5) その他	48
1) 市販後安全対策	48
2) 中央審査の例外規定	49
2. 3章 英国 MHRA	50
(1) 規制等	50
1) 担当組織と規制概要	50
2) ヒト組織の取り扱い	52
(2) 臨床試験制度	53
1) イギリスにおける ATMP の臨床試験	53
(3) 事前相談・MHRA による審査	54
1) MHRA の相談制度	54
2) 臨床試験承認審査	55
3) 製造者免許・卸売業者免許	56
(4) 研究開発支援	56
1) イギリスにおける臨床試験	56
(5) その他	58
1) ATMP 規制の例外規定の扱い	58

2. 4章 独国 PEI	60
(1) 規制等	60
1) 担当組織と規制概要	60
(2) 臨床試験制度	61
1) ドイツにおける臨床試験制度	61
2) 臨床試験のフォローアップ	62
(3) 事前相談・PEIによる審査	62
1) ATMPの臨床試験申請の審査	62
2) 細胞・組織加工医療製品の臨床試験申請審査の実際	63
3) イノベーション・オフィスによる開発支援	64
(4) 研究開発支援	65
1) ドイツにおける再生医療・臨床試験の支援体制	65
2. 5章 仏国 AFSSAPS	67
	67
(1) 規制等	
1) 担当組織と規制概要	67
(2) 臨床試験制度	71
1) IMPD（医療製品試験申請書）審査	71
(3) 事前相談・AFSSAPSによるその他の審査	72
1) AFSSAPSの相談制度	72
2) 組織利用製品の審査	73
(4) 研究開発支援	75
(5) その他	76
1) バイオ医薬品安全性監視	76
参考文献	78
謝辞	80
図	81

平成 21 年 4 月、「再生医療に関する制度的枠組み検討会」での検討のため、厚生労働省医薬食品局審査管理課より依頼された、再生医療製品に関する各国の規制動向を調査したので以下の通り報告する。

調査対象は米国食品薬品庁 FDA（及び国立健康研究所(NIH)）、欧州医薬品庁 EMA（2010 年 1 月、EMEA から略称変更）、英国医薬品庁 MHRA、独国ポールエールリッヒ研究所(PEI)、仏国保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)であり、主な調査内容は、再生医療製品に関する各国の(1)担当組織と規制、(2)臨床試験制度（規制当局での審査状況を含む）、(3)事前相談・承認審査の実際、(4)研究開発支援である。

なお、本報告中、臨床試験という用語はヒトを対象とした未承認医薬品・医療機器を用いた試験（新規適応も含む）とし、日本における治験および治験以外の未承認医薬品・医療機器を用いた臨床研究に相当するものとする。また、GCP とされるのは、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)で合意された ICH-GCP を指す。

1. 調査結果の概要

(1) 全体概要

- ・ 我が国で細胞・組織加工医薬品・医療機器の範疇に入る再生医療・細胞治療製品は、今回調査した国・地域では、原則的に薬事関係法に基づき、自己細胞由来、同種細胞（他家細胞）由来にかかわらず品目毎に承認の対象とされていた。
- ・ 各国とも再生医療製品の臨床試験を行うためには申請が必要であり、規制当局による審査が行われていた。また、これらの臨床試験は原則 GCP が適用されていた。
- ・ 各国とも開発初期の段階から再生医療製品の開発等に関する規制当局による相談制度、医療機関内・機関間での臨床試験支援体制が充実していた。また、規制当局が行う相談は無料で実施されるか、中小企業に対する相談料減免措置が取られていた。

注) ICH-GCP : 日米欧医薬品規制調和会議 (ICH) で合意された臨床試験実施に関するガイドライン (GCP)。

(2) 各国の概要

1) 米国 FDA

① 規制等

- ・ 我が国で細胞・組織加工医薬品・医療機器とされる再生医療製品は、自己細胞由来、同種細胞由来に拘わらず、薬事関係法規に基づき品目毎に承認が必要。
- ・ 再生医療製品というカテゴリーはなく、生物製剤又は医療機器に分類し規制。製品の分類は、第一次作用が医薬品的（生物製剤^注的）か、医療機器的かに基づき判断される。
注）生物製剤には血液製剤、ワクチン等が含まれる。

② 臨床試験制度

- ・ 開発段階で臨床試験（治験に限らない。）を行う場合には、FDA に生物製剤の場合は日本の治験届けに相当する IND（Investigational Drug Exemption:生物製剤）、医療機器の場合には IDE（Investigational Device Exemption）の申請を行わなければならない。初回審査期間は 30 日である。
- ・ 臨床試験では、GCP を遵守する必要がある。

③ 事前相談・承認審査の実際

- ・ 生物製剤に関しては、開発者が治験前や治験終了後に FDA と相談する制度（Pre-IND 相談等）、申請前の相談制度（Pre-BLA/NDA 相談）等、医療機器に関しては、治験前の相談（Pre-IDE 相談）、申請前の相談（Pre-PMA 相談）等がある。相談の中では製品に特化した実用化までの道筋を議論することができる。相談料は無料。
- ・ 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 CBER (Center for Biologics Evaluation & Research)が、医療機器に分類されたものは CDRH(Center for Devices and Radiological Health)が相談、承認審査等を担当する。また、生物製剤及び医療機器の分類の判断が困難な場合は OCP（Office of Combination Product, 複合製品室）に相談し、OCP が相談受付後 60 日以内に判断する。
- ・ 生物製剤の審査は主に CBER の OCTGC（Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies）が取り扱っており、医療機器とみなされたものは CDRH の管轄となるが、CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Team を構成し、CBER と連携しながら審査を行う。

④ 開発・承認促進のための制度

- ・ 生物製剤に関しては、致命的な疾患の治療薬等に対し FDA と優先的な相談、サロゲートエンドポイントでの評価等ができる Fast Track 医薬品開発プログラム、審査期間が通常の約 10 ヶ月から約 6 ヶ月に短縮する優先審査制

度、希少疾病医薬品指定等により承認を促進。

- ・ 医療機器に関しては、米国内で4千人以下の患者を対象とした製品についてHDE (Humanitarian Device Exemption, 人道機器適用免除) 等により承認を促進。HDEは一般の医療機器承認(PMA)と異なり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が、想定されるベネフィットがリスクを上回ること等が必要とされる。また、使用される医療施設の倫理委員会の承認が必要など市販後に上乘せの要件が課せられる。

⑤ 研究開発支援

- ・ NHLVI (国立心肺血液研究所) の細胞治療製品生産支援 (PACT) グループによる製品生産支援、IND申請支援、IRB審査支援、トランスレーショナル研究支援がある。
- ・ 州レベルでは、カリフォルニア再生医療研究所 (CIRM) によるヒトES・iPS細胞研究への助成金 (10年間で30億ドル) や、ニュージャージー州 (3年間で2億9千万ドル)、マサチューセッツ州 (10年間で最大10億ドル) の幹細胞研究支援がある。

2) 欧州 EMA (EMEA)

① 規制等

- ・ EUでは、医薬品 (Medicinal Products) は各国承認を除きEMAが審査を担当し、医療機器は国またはECが審査を行わず第三者認証機関が認証する制度となっている(図5参照)。
- ・ 遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品及び組織工学製品は医薬品の一類型であるATMP (Advanced Therapy Medicinal Product, 先端医療医薬品) としてとして規制。EMAによる承認 (中央審査) が必要。
- ・ ATMPは、自己由来の細胞・組織を加工したものも含む。
- ・ ATMPに特化した市販後安全対策として、トレーサビリティの確保とファーマコビジランスがあげられる。特にATMPでは有効性のフォローアップも求められる。

② 臨床試験制度

- ・ ATMPの臨床試験を実施するには、現行GCPに加えてATMP向けの新GCP (目下策定中) を遵守する必要がある。
- ・ 治験に関する権限はEU加盟各国に属するので、治験の申請は実施する国の規制当局に提出することとなる。

③ 事前相談・承認審査の実際

- ・ EMAは医薬品の開発に資する科学的助言を有料で行っている (ATMP該当の有無の相談は無料)。但し、対象品目がATMPの場合65%割引。さらに、

中小企業が ATMP の科学的助言を必要とする場合 90%割引などの優遇措置がある。

- ・ 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、EMA のヒト医薬品委員会 (CHMP) の下に先端医薬品委員会 (CAT) を設置し品質・安全性・有効性の評価を実施。特定品目が ATMP に該当するか否かの判断も CAT が行う。

3) 英国 MHRA

① 規制等

- ・ ATMP の承認審査は EMA が行う。
- ・ MHRA は ATMP についての加工、流通、臨床試験及び市販後調査の規制担当。
- ・ 英国内では治験に限らず製品開発を目的としない臨床試験に対しても規制を行っている。

② 臨床試験制度 (規制当局での審査状況を含む)

- ・ 英国内での ATMP の臨床試験は、他の EU 諸国と同様、GCP に従って実施されなければならない。
- ・ 臨床試験を開始するには、MHRA からの臨床試験承認と国営医療サービス事業 (NHS) の研究倫理委員会 (REC) からの同意が必要となる。
- ・ 第一次審査は 30 日以内 (外部専門委員会の意見が必要な場合はさらに 90 日)、第一次審査で要求の出た追加資料の提出猶予が 30 日以内、二次審査は 30 日以内であり、二次審査の終了までは最初に MHRA に申請があった日から 90 日以内 (外部専門委員会の意見が必要な場合は 180 日以内) となっている。
- ・ 遺伝子組換え細胞、幹細胞を用いた治療に関しては、遺伝子治療専門委員会 (GTAC) が倫理審査を行う。

③ 事前相談・承認審査の実際

- ・ 英国内では、医薬品開発のいずれの段階でも MHRA から書面で科学的助言を得ることができる。
- ・ MHRA の科学的助言制度の利点は対面であるため意思疎通しやすいところと、相談料が EMA の場合よりも安いこと。

④ 研究開発支援

- ・ イギリス臨床研究共同体 (UKCRC) の公的資金によるトランスレーショナル研究・早期臨床試験の実施施設の整備、国内 4 地域の疾患別臨床研究ネットワークの公的資金による臨床研究支援がある。
- ・ UKCRC と上記 4 地域ネットワークが共同でイギリス臨床研究ネットワー

ク（UKCRN）を組織し、経験の共有・共同研究等を実施する他、規制・ガバナンスに関するアドバイス提供等による支援を実施。商業目的での臨床研究も利用可能（有料）。中小企業等にとって有用。

⑤ その他

- ・ ①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、というすべての条件を満たした場合、EMA 中央審査の例外（“Hospital Exemption” という）となるが、この定義のうち「非反復的（non-routine）」の解釈に関しては、①同一製品であること②製造スケールと頻度が考慮される。自己由来原材料を用いた ATMP は、使用目的、製造工程、最終製品の様態が同じであれば、患者が異なっても別個の製品とはならない。

4) 独国 PEI

① 規制等

- ・ ATMP の承認審査は EMA が行う。
- ・ ATMP の臨床試験を行う場合、開発者は地域の倫理委員会及び独 PEI に臨床試験申請を提出し、両者が承認の判断を下した場合、臨床試験が開始できる。

② 臨床試験制度

- ・ 各地域の規制当局が査察を実施。
- ・ 臨床試験は、非商業向け（大学等）、商業向け（企業等）に分けられ、非商業向けは規制面での要求（データの例数等）が緩くなる（量的緩和）場合が多い。
- ・ PEI による審査は、EMA の GTP、GMP、GCP 等に基づき行われ、状況により量的緩和はあり得るが、質的緩和は原則的にはない。
- ・ 審査の大半は PEI のスタッフのみの審査。PEI の審査期間は 90 日以内とされている。

③ 事前相談・承認審査の実際

- ・ 非公式な臨床試験の事前相談あり。費用は面談時間の長さによるが、1回 1~3 千ユーロ程度。年間約 100 件程度
- ・ 常勤職員 2 名のイノベーション・オフィスを新設し、大学、臨床研究グループ、中小の企業等を対象に、初期の研究段階から EMA の販売承認申請までの ATMP 開発を規制面、科学面から包括的に支援。

④ 研究開発支援

- ・ ドイツ教育・研究省（BMBF）は、再生医療実用化推進のため、ベルリン再生医療センター（BCRT）及びライプチヒ再生医療トランスレーショナ

ル研究センター（TRM-Leipzig）を開設。研究費（4千万ユーロ／4年間）を研究者に配分している。

- ・ 両センターと企業・研究所・非営利団体等によりドイツ再生医療イニシアチブ（RMIG）を組織。規制面・技術面・倫理面の相談・支援、基礎研究成果の臨床応用・製品化に関する参加企業・団体・施設間の協力体制が取られている。
- ・ また、BMBF は全国の大学に臨床試験連携センター（KKS）を設置し各種臨床試験を支援。このうち 16 の KKS により KKS ネットワークが組織され、全国レベルで幅広い支援を提供。

5) 仏国 AFSSAPS

① 規制等

- ・ ATMP の販売承認は EMA による中央審査による。したがって保健製品衛生安全庁（AFSSAPS）は主に製品の安全性監視・製造施設および臨床試験に関する審査・監視を行う。

② 臨床試験制度

- ・ フランスで臨床試験を実施する場合、ATMP の反復製造を意図する場合には、IMPD（医療製品試験申請書）を提出し、地域の倫理委員会（CPP）と AFSSAPS の双方から承認を受ける必要がある。
- ・ 承認審査の基準では、GMP、GLP、GCP 適合が求められる。

③ 事前相談・承認審査の実際

- ・ 細胞・組織を利用した製品の開発を支援する目的で、AFSSAPS は開発者との相談制度を設け、科学的見地からのアドバイスを提供している。相談は、製品開発のどの段階でも構わず、開発者の要請に基づいてセッティングされる。なお、相談は無料で行われている。
- ・ ATMP の販売承認は、EMA による中央審査を通じて行われるが、これらの品目についても AFSSAPS は品質に関するチェックを行い、申請者の求めに応じて助言している。

④ 研究開発支援

- ・ フランス国内の臨床試験全般の主要な役割を担うのは、全国の 29 の大学病院（CHU、公的研究施設）および 20 のがん研究所（CLCC、私立非営利研究施設）である。
- ・ フランスにおける臨床試験支援体制の 2 つの大きな柱としては CIC（臨床試験センター）ネットワークと UEC（臨床試験ユニット）ネットワークがある。CIC は、大学病院内に設置され、開発初期のトランスレーショナル研究を GCP に従って実施する組織であり、UEC は、無作為化臨床試験を

支援するための組織である。

厚生省（DGS）が「臨床研究適正化プログラム（PHRC）」を通じ、臨床試験に対する公的資金（4千万~4千5百万ユーロ／年）の供給源となっている他、寄付金と製薬企業が大きな資金供給源となっている。

2. 調査結果

2. 1章 米国 FDA

(1) 規制等

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、米国では「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」(HCT/P) 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 が生物製剤または医療機器として規制を行っている。

1) 「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義

連邦規則集第 21 編 第 1271.3(d)項, 21CFR1271.3(d)による「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」HCT/P の定義は以下の通り。

HCT/P とは、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である。HCT/P の例としては、骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血および臍帯血由来造血幹/前駆細胞、自己への使用の目的で加工された軟骨細胞、上皮系細胞を合成マトリクス上に乗せたもの、精液またはその他の生殖組織が含まれるが、これらに限定されるものではない。以下のものは HCT/P とは見なされない：

- (1) 血管を含んでいる 移植用のヒトの器官；
- (2) 本章第 607 項および 207 項にそれぞれリストすべき全血または血液成分または血液製剤；
- (3) ミルク、コラーゲンおよび細胞因子のような、人体より分泌または抽出された製品。ただし、精液は HCT/P とみなされる；
- (4) 自己への使用の目的で最小限の加工が施された骨髄で、他の物と複合体化していないもの（ただし、水、クリスタロイド（結晶性物質）、滅菌剤、保存剤、または保管剤については、添加することによって骨髄に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じないならばこの限りではない）；
- (5) HCT/P の製造に使用される補助的な製品；
- (6) ヒト以外の動物由来の細胞、組織、および器官；
- (7) 本章 809.3(a) 項に規定された体外診断薬；

血管のうち、42 CFR 121.2 に規定される臓器移植用臓器とともに回収され、かつ「臓器移植専用」とのラベルのあるもの；

HCT/P であるヒト細胞・組織利用製品は、公衆衛生サービス法の側面からさらに 2 種類に大別される。すなわち公衆衛生サービス法第 361 条に基づく「ヒト組織」(361HCT/P) と公衆衛生サービス法第 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(IV 項参照)すべて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。前者の 361HCT/P は「ヒト組織」とも呼ばれ、販売承認申請が必要なく、査察によって規制される(具体的品目の例は VIII 項参照)。361HCT/P は 21CFR1271 のサブパート A(HCT/P 関連語句定義等)、B(登録とリスティング)、C(ドナーの適格性)、D(cGTP, current good tissue practice(現段階において良いと考えられる組織の取扱い方の基準))に加え、E(追加要求事項:報告とラベリング)、F(査察と強制執行)に従うことが必要となる。一方で後者は生物製剤または医療機器として品目毎の承認が必要とされる。

2) HCT/P の規制における基本原則: リスクベースアプローチ

HCT/P の規制について、FDA は“Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products”(Docket No. 97N-0068 [Federal Register Vol.62(42), Pages 9721-9722, March 4, 1997], 1997 年 2 月)の中に考え方を示している。これはそれまでばらばらであった HCT/P の規制を一つにまとめ、従来の製品の規制と新しい製品の規制とを統合したアプローチを提示することを意図している。97N-0068 の枠組みでは大きく分けて 3 つの課題、すなわち、

- (1) AIDS や肝炎のような感染症の可能性のある汚染された組織を無意識に使用することの防止
- (2) 組織を汚染または損傷するような不適切な取り扱いや加工の防止
- (3) 高度な加工を施した組織、通常の機能とは異なる機能を目的として使用される組織、非組織の構成要素と複合化された組織、ないし代謝機能を目的として使用される組織の臨床上の安全性および有効性の明示

に焦点を当てて規制が実施される。

HCT/P の種類およびその適用は幅広く、一つの規制の枠組みがすべての HCT/P に対して適切とはなり得ない。類似した製品を同様に、かつ製品の差に基づいて適切に区別した規制が行えるような、包括的な枠組みを確立するために、FDA は製品の使用に関する基本的な公衆衛生上の懸念事項およびそれに付随する規制上の考え方をまとめている。公衆衛生上の懸念事項としては以下の 5 つが挙げられている。

- (1) 感染症の伝搬をいかに防ぐことができるか?
- (2) 例えば、安全でないもしくは有効でない製品をもたらす恐れのある汚染

を防ぐため、あるいは、意図したように製品が機能するために製品の質と機能を維持するためには、どのような工程管理が必要か？

- (3) 臨床上の安全性や有効性をどう確認するか？
- (4) 製品の適切な使用のためにはどのような表示が必要か、どのような宣伝が許容されるか？
- (5) 細胞・組織企業のモニタリングや彼らとのコミュニケーションに関して、FDA はどうするのが最善なのか？

FDA はこれらの懸念事項を念頭に、各懸念事項に関する相対的なリスクによって、細胞・組織とその使用を区別しており、それによって FDA は各懸念事項に適切な監視レベルを付与することが可能となっている。したがって、細胞・組織はリスクと FDA 審査における必要性にもとづいて、重層的に規制されることになる（リスクベースアプローチ, Risk-Based Approach）。それを具体的にしたものが以下の取扱いとなる。

3) 361HCT/P と 351HCT/P

361HCT/P の判定基準は以下の通り。

HCT/P は、以下の全ての判定基準に適合する場合は、公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 361 条、および 21CFR1271.10 (a) によってのみ規制される：

- (1) HCT/P の加工が最小限 (minimal manipulation) の場合（下注）；
- (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こと；
- (3) 製造工程に他の物質（水、クリスタロイド、滅菌剤、保存剤、または保管剤を除く）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、保存剤、または保管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場合で；なおかつ
- (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

(Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update, 2006年9月)

361HCT/P と 351HCT/P との区分はあまり明確ではなく、同じ細胞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, homologous use）のならば 361HCT/P となり、心臓の修復に適用される（非相同使用, non-homologous use）のならば 351HCT/P となる。

351HCT/P は、安全性と有効性を臨床試験によって示さなければならない製品であり、販売前審査によって規制される。我が国の定義（薬食発第 0208003 号（平成 20 年 2 月 8 日）、薬食発第 0912006 号（平成 20 年 9 月 12 日））による細胞・組織加工医薬品ならびに細胞・組織加工医療機器は、米国の解釈では“more than minimal manipulation”を施されていることになり、351HCT/P の範疇に属する。351HCT/P はその主作用の様式によって生物製剤（または医薬品）または医療機器として規制される (21CFR1271.20)。351HCT/P の中でも医薬品、医療機器に分類されるものはそれぞれ drug HCT/P、device HCT/P と呼ばれている。なお、drug HCT/P というカテゴリーは医薬品に分類されるものが出現する可能性を否定しないという意味で存在しており、実際に drug HCT/P に分類されている販売承認済み 351HCT/P は今のところ存在しない。

351HCT/P に対しては公衆衛生サービス法 (PHS Act) および食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) に基づき、以下のような事項が要求される：

(1) 市販前に承認取得

(2) 承認前の査察および承認後の定期査察 (GMP 査察、GCP 査察等)

(3) 21 CFR 中の適用すべき項目、例えば：

- 1) 第 25 項 (環境影響評価)；
- 2) 第 50 項 (インフォームドコンセント→GCP)；
- 3) 第 54 項 (費用の開示→GCP)；
- 4) 第 56 項 (施設内倫理委員会による審査→GCP)；

- 5) 第 201/202 項 (ラベリングと宣伝)
- 6) 第 207 項 (医薬品製造者の登録および 市場流通医薬品のリスティング)
- 7) 第 210/211 項 (cGMP) (FD&C Act)
- 8) 第 312 項 (IND)、第 314 項 (NDA)、
- 9) 第 600~680 項 (生物製剤関連, 生物製剤 GMP) (PHS Act)
- 10) 第 807 項 (医療機器製造者・輸入者の登録および医療機器のリスティング)
- 11) 第 812 項 (IDE)
- 12) 第 814 項 サブパート A-E (PMA)、H (HDE)
- 13) 第 820 項 (QSR=医療機器用 GMP)
- 14) 第 1271 項(HCT/P 関連) : サブパート A(HCT/P 関連語句定義等)、B (登録とリスティング)、C (ドナーの適格性)、D (cGMP) (ただし臨床試験中は B を除外)

(4)FDA ガイダンス

- 1) Guidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) (1991 年)
- 2) FDA Notification: Proposed Regulatory Approach Regarding Cellular and Tissue-Based Products (1997 年 3 月, 62 FR 9721) ("risk-based approach")
- 3) Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998 年 2 月)
- 4) Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (1998 年 3 月)
- 5) Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff (2001 年 2 月)
- 6) Guidance for Industry: Special Protocol Assessment (2002 年 5 月)
- 7) Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans (2003 年 4 月)
- 8) Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols (2004 年 8 月)
- 9) Guidance for Industry: Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps)-Small Entity

Compliance Guide (2007 年 8 月)

- 10) Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (2007 年 8 月)
- 11) Guidance for Industry: Certain Human Cells, Tissues, and Cellular- and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Recovered from Donors Who Were Tested for Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests (2008 年 4 月)
- 12) Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008 年 4 月) ・ ・ 再生医療、癌ワクチン等に用いられる細胞製剤に関して、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方
- 13) Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (2008 年 7 月)

ただしこれらの例に限定されているわけではない。

当該 351HCT/P が生物製剤、医療機器 (医薬品に該当するものはこれまでのところなし) のいずれに分類されるかにより適切な項目を取捨選択する。21CFR1271 の要求事項が 21CFR210/211 またが 21CFR820 の規制と矛盾するような場合、すなわち HCT/P の規制が cGMP や QSR と矛盾するような場合には、一般的な要求事項よりも、その製品により具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。通常は、生物製剤としての 351HCT/P は cGMP、cGTP に従って製造し、IND 申請 (研究用新規医薬品申請 : Investigational New Drug Application) の後に臨床試験を行い、BLA (生物製剤承認申請: Biologics License Application) を通じて販売承認を得ることになり、医療機器としての HCT/P の場合には QSR と cGTP に従い製造した製品について、IDE 申請の後に臨床試験を行い、PMA を通じて販売承認を得る。また医薬品としての HCT/P の場合、cGMP と cGTP に従い製造した製品について、IND 申請の後に臨床試験を行い、NDA を通じて販売承認を得ることになる。なお、cGMP と cGTP とが矛盾するような場合においては、より一般的な要求事項よりも、その製品に具体的に適合する要求事項の方に従わなければならない。

4) cGTP の適応除外

21 CFR 1271.155 には cGTP の適応除外・内容変更について述べられている。除外・内容変更の請求は当該製品を管轄する FDA センター（CBER（生物製剤評価研究センター）ないし CDRH（医療機器放射線保健センター））の長に対して行う。請求は通常は書面で行う。請求には、科学的データを含む妥当性を証明する書類を添付しなければならない、また、

- ① cGTP の要件を免除することの妥当性を示す情報、または
- ② 請求する変更内容が、cGTP の要件に見合うものであることの説明が必要となる。緊急事態等の場合はまずは口頭で請求し、直後に書面を提出することでも構わない。請求された事項が公衆衛生上問題なく、感染症の発生・伝搬・拡大を防ぐうえで問題がなく、かつ
- ① 提出された情報により免除することの妥当性が示されるか、または
- ② 請求する変更内容が、cGTP の要件に見合うものであることが示されていると管轄 FDA センターの長が判断すれば、適応除外・内容変更が認められる。認められるまでは cGTP 適応除外・内容変更をした上での作業は禁止されている。公衆衛生上の緊急事態にあつては、FDA センターの長は 21 CFR 1271（HCT/P の項）の適用免除・内容変更を行うことができる。ある HCT/P が特定の地域で使用可能で、ある予期せぬ緊急に生じた必要性にその HCT/P が対応できるならば FDA センターの長は 21 CFR 1271（HCT/P の項）の適用免除・内容変更を行うことができる。

5) HCT/P を担当する組織

FDA（Food and Drug Administration of the United States, 米国食品医薬品局）は、日本の厚生労働省にあたる米国厚生省（Department of Health and Human Services）に属し、食品医薬品化粧品法（FD&C Act, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）の施行に携わる政府機関である。法律の施行にあたり、FDA は食品、医薬品、医療機器および化粧品の品質、衛生管理、宣伝広告などについての規制を行い、消費者保護の権限を与えられている。FDA の 2008 年の実数として公表されているデータによると、職員数は正規職員(FTE)換算で、CBER が 858 人、CDRH が 1130 人となっている（地方職員を除く）。なお、市販前の業務に従事する職員としては、それぞれ、751 人、737 人（同）となっている。（<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM153809.pdf>）また、FDA の 2008 年の実予算は CBER が \$202,278,000、CDRH が \$204,791,000（地方分を除く）となっている。（参考：若干古いデータとなるが、参考までに人員の国際比較を図 1 に示す）

FDA では施設登録等、本格的申請前の手続きについては 361HCT/P も 351HCT/P も CBER が各申請の窓口 になっている（21CFR1271）。審査対象の

HCT/P を「生物製剤」、「医療機器」、「医薬品」のうちどの範疇として扱うか、どの FDA センターが審査を担当するかは後述の Office of Combination Products (OCP)が窓口となり、CBER と CDRH の関係者が参加する Tissue Reference Group (TRG)の勧告に従って判断される。なお、販売承認を得た HCT/P のうち、FDA の規定する医薬品の範疇に入るもの (drug HCT/P) は今のところ存在しない。

生物製剤の審査を担当する CBER 内では HCT/P は主に Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC) が取り扱っている。OCTGC は下記の三部署より構成される。

- ・ Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGC)
 - Division of Cellular & Gene Therapies
細胞製剤の審査と行政指導 (chemistry, manufacturing, and control (CMC) = 規格、試験法、安定性) を担当
 - Division of Clinical Evaluation & Pharmacology/Toxicology
細胞製剤の審査と行政指導 (Clinical trial のプロトコールや IRB、非臨床データ) を担当
 - Division of Human Tissue Products
組織医薬品、臍帯血等に関する部署。

(参考)

FDA の組織図 (図 2)

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/UCM198460.pdf>

CBER の組織図 (図 3)

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/UCM144011.pdf>

CDRH の組織図 (図 4)

[http://www.ahwp.info/ClientFolder/AHWP/Library/Tree/9 Presentations/Presentations at 14th AHWP Pre meeting Workshop/USFDA Centre for Devices and Radiological Health.pdf](http://www.ahwp.info/ClientFolder/AHWP/Library/Tree/9_Presentations/Presentations%20at%2014th%20AHWP%20Pre%20meeting%20Workshop/USFDA%20Centre%20for%20Devices%20and%20Radiological%20Health.pdf)

医療機器とみなされた HCT/P (device HCT/P)は CDRH に管轄が移る。CDRH にも Office of Device Evaluation の Division of Surgical, Orthopedic, and Restorative Devices といった部署に細胞・組織の専門家がいるが、HCT/P の場合には CBER と連携しながら審査を行っている。すなわち、再生医療製品などに対しては、CBER と CDRH がセンターを超えた審査チーム (CBER/CDRH

Tissue Engineering Cross-Center Team) を構成し、「FDA」としての立場からの意見を外部に発信できるような体制となっている。同チームは CBER からは Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies および Office of Compliance and Biologics Quality が参加し、CDRH からは Office of Device Evaluation、Office of Science and Engineering Laboratories および Office of Compliance が参加している。

6) HCT/P の品目分類

ある HCT/P が、品目の分類として生物製剤、医療機器、医薬品のどの範疇に属するかは主作用様式(PMOA: Primary Mode of Action)に従って決定される。したがって、物理的・構造的機能が少なく細胞・組織の生化学的機能・免疫学的機能・代謝機能が主作用となるならば生物製剤となり、逆に物理的・構造的機能が主作用となるならば医療機器に分類される。例えばスキャフォールド（足場）等を利用した組織工学利用製品等については、医療機器の範疇に入る場合もある。上述のように、分類のされ方により規制の受け方が異なるので、製品の分類が不明確な場合には企業は分類依頼書（RFD: Request for Designation）を Office of Combination Products (OCP, コンビネーションプロダクト課)に提出して判断を仰ぐ。OCP は RFD が受理されてから 60 日以内に、「主作用様式の規定方法」（PMOA final rule, 2005 年 8 月 25 日付 Federal Register）に従い判断を下す。

OCP は Medical Device User Fee and Modernization Act of 2002 (MDUFMA) の Section 204 に基づき、2002 年 12 月 24 日に設置された部署。職員は 7 名。その業務は以下の通り：

- (1) FDA 審査官および企業向けに複合製品に関する見解の集約
- (2) 複合製品の規制を明確化するためのガイダンス・規制の作成
- (3) 管轄が不明確／係争中の複合製品および非複合製品について、主たる管轄責任を負うべき FDA センターを指定
- (4) 複数のセンターが関わる審査のスケジュール管理とコーディネートにより、複合製品の短期間での効率的な承認審査を確保
- (5) 複合製品の承認後の規制について、継続性と適格性を確保
- (6) 複合製品の承認審査のスケジュールに関する係争の解決
- (7) 複合製品の分類に関する合意・ガイダンス書類・事例の継続的収集
- (8) OCP の活動とその効果に関する定期報告を連邦議会に提出

また、OCP もしくは FDA センターにおける HCT/P の分類・規制に関する問

題を一括処理するために Tissue Reference Group (TRG)が組織されている。特定の HCT/P の分類等の判断が OCP もしくは FDA センターで困難な場合、TRG に照会される。TRG は CBER と CDRH から 3 名ずつの代表から成る。双方とも 3 名のうち 1 名は製品管轄官である。また、OCP と局長室から傍聴者が参加する。必要ならば他の FDA 職員にも出席の要請がある。TRG は、申請のあった HCT/P を生物製剤、医療機器または医薬品のうちどの品目として取り扱うべきか、どの FDA センターが審査すべきかについて、FDA センターに勧告する。OCP への勧告も行い、間接的に申請者との意見交換を行う。勧告はその時点における知見に基づいており、見直しの対象になりうる。

7) FDA の各センターでの規制品目リスト

以下に FDA の各センターが管轄する HCT/P の品目を挙げる。なお、我が国の細胞・組織加工医薬品等に該当する品目で、2010 年 1 月現在、FDA から販売承認を受けているのは、表 1 のとおり。

(1) CBER 管轄 (一部はかつて CDRH の管轄にあったが、2005 年 5 月から CBER に移管)

1) 361HCT/P: 21CFR1271.3(d)および公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 361 条に規定されている HCT/P (21CFR1271.10(a)の要件すべてを満たす製品)

- ・ 骨 (および添加物を含まない脱灰骨)
- ・ 靭帯
- ・ 腱
- ・ 筋膜
- ・ 軟骨
- ・ 眼組織 (角膜および強膜)
- ・ 皮膚
- ・ 代用血管 (静脈および動脈) ただし保存臍帯静脈は除く
- ・ 心嚢膜
- ・ 羊膜 (眼科治療の目的で (細胞の添加なしに) 単独で使用される場合)
- ・ 硬膜 (2005 年までは CDRH 管轄のクラス II 医療機器)
- ・ 心臓弁同種移植片 (2005 年に CDRH から移管。ただし脱細胞心臓弁は CDRH の管轄のまま)
- ・ 末梢血または臍帯血由来の造血幹細胞
- ・ 精液
- ・ 卵

- ・ 胚

2) 351HCT/P:公衆衛生サービス法 (PHS Act) 第 351 条および/または食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) に規定されている HCT/P (21CFR1271.10(a)の要件のすべてには合致しない製品であり、医薬品または生物製剤として規制)

- ・ 培養軟骨 (平成 22 年 1 月現在で承認を受けている細胞・組織利用製品のうち Carticel (自己培養軟骨細胞)は生物製剤として規制)
- ・ 培養神経細胞
- ・ リンパ球免疫療法
- ・ 遺伝子治療
- ・ ヒトクローニング
- ・ 遺伝物質 (細胞核、卵核、卵質中のミトコンドリア遺伝物質、遺伝子ベクターを含む遺伝物質) の導入の関わる治療に用いられるヒト細胞
- ・ 親族ではないヒト由来の造血幹細胞
- ・ 親族ではないドナー由来の輸注用リンパ球

(2) CDRH 管轄

食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) および機器規制の下にあるヒト組織から成る医療機器

- ・ 角膜レンチキュラー
- ・ 移植用保存臍帯静脈
- ・ ヒトコラーゲン
- ・ 動静脈シャント用大腿静脈
- ・ 脱細胞心臓弁

(3) 複合製品 (生物製剤又は医療機器として規制)

- ・ グリセロール、ヒアルロン酸ナトリウム、硫酸カルシウム、ゼラチン、コラーゲンといった添加物質を含む脱灰骨
→クラス II 医療機器として規制
- ・ 縫合糸と複合体化した靭帯再建用同種骨髄移植組織
→クラス II 医療機器として規制
- ・ 合成膜またはコラーゲンと複合化した培養細胞 (線維芽細胞/角化細胞/神経/靭帯/骨髄)
→医療機器または生物製剤として規制

平成 22 年 1 月現在で承認を受けている細胞・組織利用製品のうち、Epicel（自己角化細胞+マウス細胞層、異種移植製品、HDE 認定）、Apligraf（同種線維芽細胞+同種角化細胞+コラーゲン、PMA 承認）、TransCyte（同種線維芽細胞+ナイロン基材、PMA 承認）、Dermagraft（同種線維芽細胞+ポリグラクチンメッシュ、PMA 承認）、OrCel（同種線維芽細胞+コラーゲン、PMA 承認）についてはすべてクラス III の医療機器として規制

→Carticel 及び人工血管上に細胞を播いた製品については CBER が審査

カプセル化膵島細胞は生物製剤として規制

表 1 培養細胞を含む 351HCT/P で FDA の販売承認を受けたもの

製品	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
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 +ポリグラクチンメッシュ	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) /HDE(表皮 水疱症)

(2) 臨床試験制度

1) 生物製剤, IND 審査制度

米国では、販売承認のない生物製剤を、州またぐ商取引に持ち込むことも、持ち込むために輸送することも禁じられている (42 USC 262)。販売未承認の生物製剤の臨床試験を実施したい企業、大学研究者など (申請者) は、例外なく IND 申請パッケージを CBER に提出して 42 USC 262 の規定の一部免除の承認を受けなければならない。

42 USC 262 からすれば、特定の州の中でのみにおいて製造された国内未承

認の医薬品・生物製剤をその州の中で患者に投与する場合にはその州の規制に従うことになる（その場合でも何らかの形でその内容を CBER にも連絡することが推奨されている）。ただし、1997 年に出された FDA 近代化法 (Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA) にもとづいた解釈では、42 USC 262（および医療機器に関する 21 USC 360e）にある「州をまたぐ商取引」(interstate commerce) というものの意味は実質的にはすべての医薬品・生物製剤（および医療機器）をカバーすると考えられている。その理由は、特定の州の中でのみにおいては何も製造することはほぼ不可能であるということにある。つまり、生物製剤（および医療機器）を製造する上で必要な培地、フラスコ、ピペット、その他の材料は州を越えた市場を介して製造者の手元に届いており、従って、試験用製品は州を越えた商取引の中に存在すると考えられ、臨床試験を実施するには IND 登録によって販売承認が必要とされる規制の一部免除を受けなければならないと考えられている。IND 登録による一部免除（=IND 申請による承認）を受けていなければ、差押えを受けることもあり、研究者に対して法的な罰が科されることもある。

IND パッケージには、製剤の説明、製剤及び臨床試験の科学的な意義、製造法と品質管理関連 (CMC)、試験のプロトコール、IRB やインフォームドコンセント等の整備・取得、薬物動態・毒性・安全性のデータ、実施医師 (PI: Principal Investigator) の履歴書・業績集等が含まれる。臨床試験を実施するには、被験者保護・試験のデザイン・実施・モニタリング・監査・記録・解析・報告等に関する基準である GCP (Good Clinical Practice) に従うことが原則である。

新薬の臨床試験（日本で言う治験および治験以外の臨床介入研究に相当）を行う場合には 21 CFR 312.20 に従い、FDA に IND 申請を行わなければならない。

21 CFR 312.20 Requirement for an IND.

(a) A sponsor shall submit an IND to FDA if the sponsor intends to conduct a clinical investigation with an investigational new drug that is subject to 312.2(a).

(b) A sponsor shall not begin a clinical investigation subject to 312.2(a) until the investigation is subject to an IND which is in effect in accordance with 312.40.

(c) A sponsor shall submit a separate IND for any clinical investigation involving an exception from informed consent under 50.24 of this chapter. Such a clinical investigation is not permitted to proceed without the prior written authorization from FDA. FDA shall provide a written determination 30

days after FDA receives the IND or earlier.

FDA (CBER) は申請パッケージを受取り、IND ナンバーを付した後、当該審査部署の割り振り担当の事務官（或いは審査官）の指定した審査官（pre-IND 相談（後述）と同様に基本は3人の審査官）にパッケージを送付する。当該申請に pre-IND が行われていた場合には、通常同じ審査官が IND 審査を担当する。審査上で外部専門家に意見を求めることは非常に稀であって通常は行わない。

初回申請（original IND）の審査期間は原則 30 日以内となっている（30-day rule）。もし審査期間内に IND 申請者への質問事項、確認事項などがある場合、電話あるいは fax にて連絡がなされる。申請者である企業或いは研究機関の開発薬事担当者（regulatory affairs）との連絡が審査期間内に取れない場合や、質問事項に対する回答に審査官が納得しなかった場合には、その IND は clinical hold（治験のスタートを認めない）との扱いになる。審査期間後、電話にて事務官或いは必要に応じて審査官が審査結果を申請者に伝え、その後上官の承認（concurrence）、公文書作成がなされる。公文書の作成の際には、担当事務官によって CFR からの規制事項の引用が行われる。

IND 申請が受諾されると、申請者（とその治験医師）は患者の登録（enrollment）を開始することができる。FDA による初回審査（original review）に際して些細な問題（minor comments）の枠（臨床試験停止勧告（clinical hold issue）に至らない範囲）で疑問点・照会事項があった場合には、それに対する回答文、データなどを修正事項（amendment）として IND を担当する審査官に提出することが望まれる。また、治験中に重篤な副作用や安全性情報（SAE: Severe Adverse Events）があった場合、製造方法に変更があった場合、治験医師に変更があった場合、年度末報告なども、FDA に修正事項（amendment）を提出する義務がある。2008 年の細胞治療・細胞工学製品の IND/IDE 申請はおよそ 100 程度。従来は過半数が大学等の研究施設からの研究目的で、残りは企業からの商業化目的だったが、ここ数年後者の比率が増加する傾向にある。

2) 医療機器, IDE 承認制度

医療機器は患者や使用者に影響を及ぼす可能性のあるリスクの程度によってクラス I、II、III に分かれており、規制はクラス I から III に従って強化される。すなわち、新医療機器を除き、クラス I の医療機器は市販前届を免除されており、クラス II の機器の場合には市販前届（Premarket Notification, 食品医薬品化粧品法（FD&C Act）の第 510 条第 k 項（510(k), 21 CFR 807）が必要となる。クラス III は重篤な病気や障害のリスクがあるか、または市販届の際

にクラス I ないし II に適合しないとされた機器であり、安全性・有効性を評価する承認審査を受け市販前承認 (PMA, Premarket Approval, FD&C Act 第 515 条, 21CFR814) を受けるか、または人道用機器 (HUD: humanitarian Use Device) の指定を受けた上で、安全性と有用な可能性を示し、HDE (Humanitarian Device Exemption, 人道的機器除外規定, FD&C Act 第 520 条, 21CFR814.100) をうけることが必要となる。HCT/P の中でも製造工程中に細胞培養を含む細胞・組織加工医療機器については、いままで販売承認を受けた製品 (培養皮膚製品) はクラス III に属している。

細胞・組織加工医療機器の多くが属すると考えられるクラス III 医療機器の場合、PMA 承認もしくは HDE 承認を受ける前に、その安全性・有効性の評価しなければならない。そのために実施する臨床試験においては、試験対象となる機器の出荷について、販売承認を受けた医療機器ならば適用を受けるべき規制を一定条件下で免除する「研究機器適用除外」(IDE: Investigational Device Exemption) の承認を受ける必要がある。

未承認の医療機器を用いた臨床試験 (日本で言う治験および治験以外の臨床介入研究に相当) を行う場合には 21 CFR 812.1(a) に従い、FDA に IDE 申請を行わなければならない。

21 CFR 812.1 Scope.

(a) (前略) An approved investigational device exemption (IDE) permits a device that otherwise would be required to comply with a performance standard or to have premarket approval to be shipped lawfully for the purpose of conducting investigations of that device. An IDE approved under 812.30 or considered approved under 812.2(b) exempts a device from the requirements of the following sections of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act) and regulations issued thereunder: (以下略)

IDE の要件としては、

- i) IRB による承認 (および「重大な危険性のある医療機器」の場合には FDA による承認)
- ii) すべての患者のインフォームドコンセント (21 CFR 51)
- iii) 研究用に用いることの表示 (21 CFR 812.5)
- iv) 研究に対するモニタリング (21 CFR 812.46)
- v) 記録と報告 (21 CFR 812.140, 812.150)
- vi) 対象機器の商取引、販促、不正確な説明、研究引き延ばしを行わないこと (21 CFR 812.7)

が求められる。IDE 適用の承認が得られれば、医療機器出荷に通常は適用される FD&C Act 上の規定を一部免除され、研究目的に限定して出荷することができ

る。IDE 適用により、PMA または 510(k)の提出、施設登録、機器リスト提出が不要となり、また、設計管理の要件を除き品質システム(QS)の適用も免除となる（ただし、細胞・組織利用医療機器の場合には生物製剤としての cGMP に従う）。

研究目的に限定して、IDE については、研究機器の危険性のレベルにより 21 CFR 812 に基づき、「重大な危険性のある医療機器」と、「重大な危険性のない医療機器」とに分けて規制が行われている。「重大な危険性のある医療機器」には埋植機器、生命を支持・維持するための機器、病気の診断・治療・緩和・治療、あるいは健康障害防止に関する機器が含まれる。例えば縫合糸、心臓ペースメーカー、脳水腫シャント、整形外科用埋込機器などがある。これまで承認されている 351HCT/P もこの範疇に含まれる。「重大な危険性のある医療機器」の臨床試験では、開始前に FDA と研究施設の IRB の両方の承認を必要とし、両者に研究計画と非臨床試験データ、関連文献、表示（21 CFR 812.5）に関する資料を提出する。FDA は IDE 申請書を受領後 30 日以内に承認・条件付き承認・不承認などの結論を通告する。通告がない場合には承認とみなされる。不承認の場合には申請者は指摘された不備に対処するか、21 CFR 16 に基づき正式な聴聞会を要求することができる。

「重大な危険性のない医療機器」の場合には、臨床試験開始前に研究施設の IRB のみから IDE 適用の承認を得る。FDA の承認は必要ない。ただし、対象機器が「重大な危険性のない医療機器」であることの理由の説明を IRB に対して行う必要がある。

(3) 事前相談・販売承認審査の実際

1) 相談制度

① pre IND 相談等

CBER が生物製剤の申請者と実施するミーティングの種類、実施の方針や手順は SOPP 8101.1 “Scheduling and Conduct of Regulatory Review Meetings with Sponsors and Applicants” と呼ばれる文書に記されている。

ミーティングは大きく Type A、B、C の 3 種に分類されている（Guidance for Industry: Formal Meetings with Sponsors and Applicants for PDUFA Products; SOPP 8101.0: Scheduling and Conduct of Regulatory Review Meetings with Sponsors and Applicants）。

Type A Meeting：開発計画が滞ってしまうといった理由で緊急に開催する必要のあるミーティング。例えば、クリティカルパスミーティングが挙げられる。

一般的には、見解の相違の解決のためのミーティング、clinical hold に関する議論のためのミーティング、FDA によるプロトコール評価が終了した後に申請者の依頼で開く特別なプロトコール評価ミーティングがある。FDA は書面による申込書受理後 30 日以内に実施すべきとされている。申請者が 30 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。

Type B Meeting : i) Pre-IND meeting、ii) End of Phase 1 meeting、iii) End of Phase 2/pre-Phase 3 meeting、iv) Pre-BLA/NDA meeting があり、日本の治験相談と同様のミーティングとなっている。FDA は書面による申込書受理後 60 日以内に実施すべきとされている。申請者が 60 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。各申請者は基本的には、申請品目につき、これらのミーティングをそれぞれ 1 回ずつ請求できる。

i) Pre-IND meeting (21 CFR 312.82)

申請者は、IND 申請に先立ち pre-IND と呼ばれる予備審査を受けることができる。この pre-IND とは、IND 申請内容を簡略化したプレゼンテーションパッケージを FDA に提出、IND 本申請におけるポイント、質問事項、問題点を相談できる制度である。

通常、パッケージを FDA に提出後、およそ 3 週間程度で電話によるテレカンファランスが行われる。審査は、本 IND と同様に、product reviewer、clinical reviewer、pharm/tox reviewer の 3 人と、必要に応じてその supervisor によって審査される。この会議では 1 時間にわたってパッケージの審査結果や質問事項に対する回答、コメントが出される。公式審査文章は作成されない。ただし、FDA としての見解が相談日から 30 日以内に相談記録として作成され、相談者に渡されている。

ii) End of Phase 1 meeting (21 CFR 312.82)は Phase 1 の臨床試験終了後に Phase 1 のデータを検討し、Phase 2 試験の計画について合意するために行われる。

iii) End of Phase 2/pre-Phase 3 meeting (21 CFR 312.47)は Phase 2 試験のデータもとに Phase 3 試験に進んでもよいかどうかを検討し、Phase 3 試験の計画・プロトコールのプランや小児における安全性・有効性評価のプランを評価するとともに、販売承認申請のために追加で必要な情報を特定する目的で行われる。

iv) Pre-BLA/NDA meeting (21 CFR 312.47)では販売承認申請で提出される情報について CBER の審査官に対して説明し、新薬承認申請(NDA)ないし生物製剤承認申請 (BLA) に向けた有効性に関する予備的な試験結果や、

最終的な統計解析の方法の妥当性を討議、販売承認申請中のデータ表記の方法を議論するとともに、小児における安全性・有効性を評価するための根拠となる試験の見極めなどが行われる。

Type C Meeting: Type A にも Type B にも含まれないミーティング。例えば、原価回収、施設デザインや製品に関する一般的な意見交換など。FDA は書面による申込書受理後 75 日以内に実施すべきとされている。申請者が 75 日以上後の日の実施を希望した場合には、その希望日から 14 日以内に実施すべきとされている。

なお、バイオテクノロジー由来でかつ既存の治療薬・方法に明らかに優れると考えられる品目の主要な臨床試験に関して、そのプロトコルを審査する会議 (End of Phase 2 meeting といったミーティング等) では、外部専門家が同席するよう、申請者が FDA に求めることができる (Guidance for Industry Independent Consultants for Biotechnology Clinical Trial Protocols, 2004 年 8 月)。また、①がん原性試験、②最終製品の安定性試験、ないし③主要な臨床第Ⅲ相試験のプロトコルについて相談できる制度として、Special Protocol Assessment (SPA)がある。試験開始予定の 90 日以上前に行うことが勧められており、試験開始後は受け付けられない。相談申し込み受付後 45 日以内に審査チームのコメントが申請者に書面で通達される。そこには、申請者一当局間でプロトコルデザイン等について合意に至った事項、至らなかった事項が明記され、さらには申請者より出された質問で当局が回答できなかったものも記録される。この書面について当局とのミーティングを希望する場合には、上述の Type A Meeting として開催される。合意されたプロトコルについては基本的には承認審査上で効力を有することとなる (Guidance for Industry Special Protocol Assessment, 2002 年 5 月)。

② pre-IDE ミーティング

CDRH の Office of Device Evaluation (ODE, 医療機器評価課)は行政プロセスの速度を速め、有用な機器の遅滞ない開発・実用化を促すために、申請者とともに製品の市販前の懸案事項を明らかにすると同時にそれらについて議論を行っている。その形式としては、対面、手紙の他、電話／ビデオカンファレンスもあり、その結論に関しては従う義務のあるものもないものもある。なお、相談料は無料であり、安全性および有効性を確立する上で最も負担の少ない適切な方法を選択することが原則である。

IDE 申請前に申請者とコミュニケーションをとる機会としては、「非公式 pre-IDE ミーティング (non-binding pre-IDE)」「決定ミーティング (Determination Meeting)」「合意ミーティング (Agreement Meeting)」がある。

非公式 pre-IDE ミーティングとは、IDE 申請書が提出される前に CDRH ODE の審査官と申請者とで行い会議で、1995 年から実施されている。製品を上市するためのプランを共同で編み出す目的がある。新規もしくは複雑あるいは判断に苦慮するような機器、複数の FDA センターが関与する複合製品、新規の適用法、特殊な医療行為などのケースで実施され、そのタイミングは動物実験開始前、ヒト臨床試験開始前、相談内容に E メールや電話では対応できないなどの場合がある。pre-IDE ミーティングの中での議題としては IDE 申請書に盛り込む前臨床データ、臨床試験のプロトコール、評価指標やエンドポイント、手続き、審査スケジュール等に関するものがある。申請者は 25-100 ページ程度の資料を提出し、ODE は 80-100 日程度で評価を行う。あくまでも助言的なものであるが、その時点での CDRH の考え方を反映するものであり、特定の製品に特化した実用化までの道筋を議論することができる。なお、議論の内容は非公開であり、公式審査文書は作成されない。また、正式な薬事審査ではないので、他の申請の代替とはならない。

決定ミーティングは食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) 第 513 条(a)(3)(D)項およびに基づいて実施される。PMA を通じた上市を計画する医療機器について、目的とする適用法における当該製品の有効性を示すためにはどういったタイプの科学的根拠が必要であるか、規制側が決定し、その事項を申請者に示すことを目的としている。申請者が製品に関する書類を提出してミーティングを請求し、プレミーティングと正式なミーティングが行われ、決定内容は正式なミーティング後 30 日以内に書面で申請者に伝えられる。決定事項は法的拘束力のある FDA 行政記録となる。

合意ミーティングは FD&C Act 第 520 条(g)(7)項に基づいて実施される。クラス III の医療機器、または 510(k)もしくは PMA が必要となる埋植機器が対象となる。臨床プロトコールを含む研究の主要な点について、申請者と FDA とが合意することを目的として開かれる。申請者が製品に関する書類を提出してミーティングを請求し、プレミーティングと正式なミーティングが行われ、合意内容は正式なミーティング後 30 日以内に書面で申請者に伝えられる。合意事項は法的拘束力のある FDA 行政記録となる。なお、決定ミーティングおよび合意ミーティングの詳細については Early Collaboration Meetings Under the FDA Modernization Act (FDAMA); Final Guidance for Industry and for CDRH Staff (2001 年 2 月) にも記されている。

③ pre IDE 以外の相談制度

CDRH が医療機器の申請者と実施するミーティングとして、IDE 申請前の 3 種のミーティング以外に、非公式なミーティングとして 510(k)や PMA 申請前に

FDA との接触する pre-510(k)ミーティング、pre-PMA ミーティングがある。また、PMA 申請を FDA が受理してから 100 日以内に、審査状況および審査意見の明確化および主要な問題点を討議するためのミーティングとして Day 100 ミーティングを請求することができる (Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies –for Use by CDRH and Industry (1998 年 2 月))。

2) 販売承認審査

連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) および公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act) により、米国内で細胞組織加工医薬品を含む医薬品または生物製剤、および細胞・組織加工医療機器を含むクラス III 医療機器を流通させるためには、品目ごとに政府からの販売承認が必要とされている (21 USC 355, 42 USC 262, 21 USC 360e)。(ただし、前述の通り製品の安全性・有効性等の評価を臨床試験により行うために使用する際には一定の条件により販売承認の要件の一部が免除される。この免除を申請することが、IND 申請 (Investigational New Drug application, 医薬品または生物製剤) または IDE 申請 (Investigational Device Exemption application, 医療機器) となる。)

食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act)

21 USC 355

US CODE: TITLE 21–Food and Drugs

§ 355. New drugs

(a) Necessity of effective approval of application

No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) of this section is effective with respect to such drug.

(以下略)

公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act)

42 USC 262

US CODE: TITLE 42–The Public Health and Welfare

§ 262. Regulation of biological products

(a) Introduction of biological products into interstate commerce; requirements; exemption.

(1) No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any biological product unless--

- (A) a biologics license is in effect for the biological product; and
(B) each package of the biological product is plainly marked
(以下略)

食品医薬品化粧品法 (Food, Drug, and Cosmetic Act)

21 USC 360e

US CODE: TITLE 21- Food and Drugs

§ 360e. Premarket approval

(a) General requirement

A class III device-

- (1) which is subject to a regulation promulgated under subsection (b) of this section; or
(2) which is a class III device because of section 360c (f) of this title, is required to have, unless exempt under section 360j (g) of this title, an approval under this section of an application for premarket approval or, as applicable, an approval under subsection (c)(2) of this section of a report seeking premarket approval.

(以下略)

① **BLA 審査 (CBER)**

通常の IND 申請を行っての臨床試験における CMC (Chemistry, Manufacturing, and Control, 科学的根拠に基づいた製造管理)水準は、連邦政府規約集 (CFR) 特に 21CFR 312.23(a)(7)(i)に従う必要がある。しかしながら、特に再生医療用途や癌ワクチンなどに用いられる細胞製剤に関しては、Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2008年4月)が発表され、規制側 (FDA 審査官) 及び開発者 (大学や企業) 双方に対しての基本的な安全性評価の考え方について記されている。

細胞製剤を含む昨今のバイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関やバイオベンチャーの施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭においた1978年9月の医薬品・生物製剤に関するcGMP基準(21CFR 210/211)或いは1991年のGuidance on the Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) への対応が困難になってきている。そこで、2008年7月にFDAのCDER (Center for Drug Evaluation and Research, 医薬品評価研究センター) 及びCBERから

Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drugs が発表された。細胞製剤等を用いた第 I 相臨床試験に対する当局の考え方を示すものとなっている。

HCT/P に関しては、感染症の混入・伝搬を防ぐための特別な注意が必要であり、また医薬品や生物製剤の GMP 基準よりも更に規格の設定が困難であることがあり、弾力的且つ個々の事例に応じた対応が必要と考えられるようになった。そこで HCT/P について、2004 年 11 月に current Good Tissue Practice (cGTP) 基準が公表され、現在は cGMP (医薬品または生物製剤と見なされた HCT/P) ないし QSR (医療機器と見なされた HCT/P) に加え、本基準に基づいた規制が行われている。

臨床試験を終了した後、生物製剤を州をまたぐ商取引に持ち込む場合には、生物製剤承認申請 (BLA: Biologics License Application) を CBER に提出し、その承認を得なければならない。BLA は 21 CFR 600-680 によって規制されている。BLA に必要となる事項は Form 356h に記されており、そこには：

- 1) 申請者に関する情報
 - 2) 製品／製造に関する情報
 - 3) 前臨床試験
 - 4) 臨床試験
 - 5) 表示
- などが含まれている。

② PMA 審査 (CDRH)

米国で販売が承認されている 351 HCT/P のうち、細胞・組織加工医療機器はクラス III に分類されており、今後登場する細胞組織加工医療機器も同様な分類となると予想される。PMA はクラス III の医療機器の安全性と有効性を評価する承認審査の申請であり、FD&C Act 第 515 条 (21 USC 360e) に規定されている。PMA は申請があってから 180 日以内に処理しなければならないが、現実の審査時間はそれよりも長い。PMA の取扱いについては 21 CFR 814 に記されている。FDA は PMA 審査の途中で外部専門委員会に助言を求めることも可能である。また、承認・却下の決定およびその根拠となる安全性・有効性に関する情報の要旨はインターネットで公開される。

PMA 申請書は基本的に、機器に関して：

- 1) 申請者に関する情報
- 2) 適応・機器の記述 (名称・機能・基本概念・組成・原理・特性等)
- 3) 公的な性能基準・自主基準の引用

- 4) 製法
- 5) 非臨床試験・臨床試験
- 6) 事例報告
- 7) 表示

等、多くの事項を含まれなければならない（詳細は 21 CFR 814.20）。従来の PMA はこれらを一括して FDA に提出するもので、traditional PMA と呼ばれている。

3) 開発期間短縮・承認促進のための制度

① 医薬品・生物製剤

審査手順等を効率化し、医薬品等の迅速な上市を達成することを目的として、CDER および CBER には通常の審査以外に様々な審査制度が設けられている。

i. Fast Track Drug Development Program (迅速医薬品開発プログラム)

FDA の迅速医薬品開発プログラムは、重篤ないし致命的な疾患の治療薬で、かつ未充足の医療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である。IND 前から開発段階のいずれの時点でも Fast Track の指定は請求できる。Fast Track 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することなども利点である。詳細は Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs —Designation, Development, and Application Review (2006 年 1 月) に記されている。

ii. Subpart E Regulations (サブパート E による規制)

21 CFR 312 (IND 申請の部) のサブパート E にもとづく。致命的または重度の衰弱をもたらす疾患の治療に用いる有望な新薬の開発、評価、および市販を促進する制度。当該医薬品ないし生物製剤の承認の可否には、規制当局のリスクーベネフィットの判断を必要とするが、判断では疾患の重症度および他に十分な治療法が存在しないかどうかを考慮される。この制度を用いることにより、Pre-IND お

よび End-of-Phase-I ミーティングを早期より頻繁に開くことが可能となる。また、第 II 相臨床試験で有望な結果が得られた場合には、“treatment protocol”の規則 (21 CFR 312.34 & 312.35) に従い、開業医は開発途中の薬剤でも臨床試験プロトコル以外の患者への使用が可能となる。ただし、有効性・安全性および最適な使用方法に関する市販後調査 (第 IV 相臨床試験) の実施が必要となる。

iii. Accelerated Drug Approval Program (承認加速制度)

21 CFR 314 (NDA の部) のサブパート H にもとづく。重篤ないし致命的な疾患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、臨床試験は続行し、有用性を確認しなければならない。市販後調査も必要。

iv. Priority Review Policy (優先審査制度)

Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 Section 403(a)を根拠とする。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、重篤または致命的な疾患の治療、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生物製剤、または有意な改善をもたらす可能性のある医薬品とみなされれば適用される。CDER MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES: REVIEW MANAGEMENT—PRIORITY REVIEW POLICY (MAPP 6020.3, 1996 年 4 月)に手続きの詳述がある。

v. Orphan Drug Designation (希少疾病用医薬品指定)

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賄えることが合理的に考えて期待できないような医薬品については、これをオーファンドラッグとして指定し、臨床試験に対する研究費支援、臨床試験費用の税控除、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。オーファンドラッグ指定の審査は Office of Orphan Products Development (OOPD)で行われる。

② 医療機器

すべての資料を一括して提出する従来型 PMA (traditional 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) を FDA は確立している。また、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 (HDE)がある。

i. 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可能性がある。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かもしれない場合には不向きである。

ii. 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。

iii. PDP (Product Development Protocol, 製品開発プロトコール)

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ー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ール（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。

iv. HDE (Humanitarian Device Exemption, 人道機器適用免除)

21 CFR 814.100-126 に規定される。人道用機器 (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と定義される。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。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、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) 第 520 条(m) 項 (21 USC 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 の審査期間は 75 日以内と規定されている。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。

(4) 研究開発支援

1) FDA 外部の連邦・州政府機関による促進策

FDA 外部の連邦政府機関による促進策の例として、国立心肺血液研究所 (NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute) の細胞治療製品生産支援グ

グループ（PACT, Product Assistance for Cellular Therapies <http://www.pactgroup.net/>）がある。2002年にNHLBIが開催したワークショップ「免疫再構築と造血幹細胞移植後の細胞治療」において、細胞治療の進歩を支えるためには、cGMP施設へのアクセスの改善、規制面での支援、およびトレーニングが必要だというコンセンサスが発表された。これを受けて2003年にNHLBIは、3か所の細胞調製施設（ベイラー医科大学、ミネソタ大学、ピッツバーグ大学）および事務局としてEMMES社と契約を結び、PACTが結成されている（現在は、ベイラー医科大学、シティーオブホープ・ベックマン研究所、ミネソタ大学、ウィスコンシン大学マディソン校の4施設が細胞調製施設として参加）。

NHLBIはPACT各施設に、要求のあった研究者に対する臨床グレードの製品の生産を委託している。対象となるプロジェクトの研究者は、cGMPs製造へのアクセスまたは経験がなくても、あるいは細胞治療製品を製造する資金が十分になくてもよい。PACTグループ内外の研究者（学術機関、非営利機関、企業）が申請可能だが、プロジェクトの採択にあたっては、計画の妥当性、臨床上的有用性、製造の実現可能性、NHLBIの科学的任務との関連性、規制との整合性が審査される。また、PACTでは細胞の製造を前臨床レベルから臨床レベルのものへ改良するだけでなく、IND申請やIRB審査の支援も行われる。同時に、Webセミナー、ワークショップ、学会参加、教科書の発刊等、効果的な教育プログラムの開発も行っている。更に、PACTは臨床試験支援だけでなく、細胞治療製品の製造法開発とスケールアップに関する研究（トランスレーショナル研究）の支援も行う。

2008年10月までの段階で、PACTは65件の予備的申請を受け、うち45件の製造を承認している（注：PACT施設内での製造に関する承認であってFDAによる薬事承認（販売承認）ではない）。さらにこのうち37件は臨床レベル（即GMP製造可能）、8件をトランスレーショナルレベル（GMP製造をするには更なる開発・評価を要する）と判断している。製品の種類は多岐にわたり、制御性T細胞、ナチュラルキラー細胞、脂肪由来幹細胞、心疾患向け心筋前駆細胞、中枢神経系への投与を目的とした造血前駆細胞、細胞障害性Tリンパ球、樹状細胞などが含まれる。2008年10月現在、PACTが製造承認した45件のうち26件が既にFDAのIND承認を得ている。さらにこのうちの12件の申請のもとで総計169製品が実際に投与されている。

米国では連邦政府の支援だけでなく、州政府の支援策も活発で、例えばカリフォルニア州では2005年にヒトES細胞研究支援を目的とした州法第71号が住民投票によって承認され、カリフォルニア再生医療研究所（CIRM, California Institute for Regenerative Medicine）が設立された。州法第71号により2005～

2014年の10年間で30億ドルの資金の投入が決定され、CIRMを通じて州内のヒトES・iPS細胞研究に助成金が交付されている。同様に、ニュージャージー州では2005～2007年の3年間で2億9千万ドル、マサチューセッツ州では2008～2017年の10年間で最大10億ドルの資金を使って幹細胞研究を支援する政策が打ち出されている。

(5) その他

1) 市販後の対策

実質的な加工 (not more than minimal manipulation) を施された細胞・組織利用製品は361 HCT/P (Human Tissue) に分類されず、351HCT/Pであるとされ、食品医薬品化粧品法 (FD&C Act) または公衆保健サービス法 (PHS Act) における生物製剤または医療機器 (または医薬品) として個別に承認が必要となる。このような製品については、有害事象および品質のばらつきに関する報告、およびその他の市販後調査は、FD&C Act、PHS Act ならびに関連法令に従い、生物製剤または医療機器 (または医薬品) 向けの規制に従う。市販後調査に関する詳細は、21 CFR 314.80、314.81、314.98、314.540、314.630 (医薬品の市販後報告)、21 CFR 600.80 (生物製剤の市販後報告)、21 CFR 601.28 (ライセンスとの関係)、21 CFR 822 (市販後調査一般) に記されている。351HCT/P に特化した市販後対策に関するガイドラインはまだ出ていない。

なお、2007年に制定されたFDA Amendment Act (FDAAA)の Title IX “Enhanced authorities regarding postmarket safety of drug” (医薬品の市販後の安全性に関する権限強化) にもとづき、FDAは承認後の規制に関して従来よりも強い権限が与えられることになったとともに、実用的・効率的な市販後調査システムの開発を現在進めている。

2) トレーニング

CBERには、スタッフのトレーニングプログラムはオフィシャルには存在しない。CDRHは職員向けにStaff Collegeを開いている。CDRHのStaff Collegeでは、2008年10月から2009年9月までの1年間で、審査官トレーニング、先端科学・技術、法学、新しい規制・ガイダンス、リーダーシップ・プロフェッショナル教育に関して184のトレーニングコースまたはセミナーが開催されている。また、HCT/Pに関しては、CBER/CDRH Tissue Engineering Cross-Center Teamが、CBERおよびCDRHの審査員に対して教育的資料の提供を行っている。

これらとは別に、Office of Regulatory Affairs(ORA)が、インターネット上にFDA内外を対象にしたオンラインの薬事関連教育プログラムとして、ORAU (ORA on-line university) <http://www.fda.gov/Training/ForStateLocalTribalRegulators/ucm121831.htm> を開設している。また、オンラインセミナーとして、FDA Basics Webinar Seriesを毎月配信している。これらとは別に、CDERは、医療関係者のために医薬品の安全使用と医薬品の規制に関するオンライン教育プログラムとしてCDERLearn <http://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/default.htm> を開設している。CDRHも業界向けに、医療機器の安全性・有効性および医療機器からの放射線被曝に関するオンライン教育プログラムとしてCDRHLearn <http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/default.htm> を開設している。