

2. 2章 欧州 EMA

(1) 規制等

1) 先端医療医薬品の規制の枠組み

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(図 5)。EU では従来、遺伝子治療医薬品(gene therapy products)および体細胞治療医薬品(somatic cell therapy products)は、医薬品の中でも「先端医療医薬品」(ATMP; advanced therapy medicinal products) と分類されてきた(The Medical Products Directive 2001/83/EC&2003/63/EC)。しかし、これらの製品の承認審査における評価基準は EU 加盟国間で統一がとれていなかった点で問題とされてきた。また、再生医療に用いるための組織工学製品 (TEP; tissue-engineered products)については、医薬品(Directive 2001/83/EC)に分類されるか、医療機器(Directive 93/42/EEC または 90/385/EEC) に分類されるか、その判断は加盟国によりまちまちであった(図 6)。

欧州委員会(EC)はこれらの問題を、EU 内で国境を越えた製品の流通を展開する際の大きな障壁であると認識し、2007 年に解決策として、ATMP の販売承認規制を定める Regulation (EC) No 1394/2007 を制定した。Regulation (EC) No 1394/2007 は、組織工学製品を 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。既に 2009 年 6 月には、新たな審査体制の下での ATMP 承認第一号として、培養軟骨製品が承認されている。

2) Regulation (EC) No 1394/2007 の概要

①ATMP の定義

ATMP は、遺伝子治療医薬品、体細胞治療医薬品、または組織工学製品と定義される。ここでの「遺伝子治療医薬品」とは「予防・診断または治療に関する遺伝子 (すなわち核酸の断片) の、体内または体外でのヒト/動物細胞への導入、ならびにその結果としての体内での遺伝子発現を目的とした一連の製造工程を経て得られる製品」を指す(Directive 2003/63/EC)。また、「体細胞治療医薬品」は「自己 (患者本人由来)、同種 (患者以外のヒト由来)、または異種 (動物由来) の体細胞のヒトでの使用」を意味するが、使用される細胞には「細胞の代謝作用・薬理作用または免疫作用通じた治療効果・診断効果ないし予防効

果を得ることを目的に加工を施し、その結果として、使用する細胞の生物学的特性が大きく変化していること」という条件がついている(Directive 2003/63/EC)。なお、「組織工学製品」は「加工された細胞または組織から構成されるもしくはこれらを含む医療製品で、ヒト組織の再生・修復・置換を目的とする態様を保持する、あるいはこれらの目的で人に使用または投与されるもの」を指す。ここでの、「加工された細胞または組織」とは、「多大な操作を施され、ドナーもしくはレシピエント中でのもともとの機能とは異なる機能を発揮する細胞または組織」を指す。従来、組織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実際には主要な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・組織の作用を優先して ATMP に分類することと規定し、医薬品に該当することとしている。ただし、生きた細胞・組織を含まず、細胞の薬理学的作用・免疫学的作用または代謝作用を主要作用様式としない製品(例えばアルデヒド固定心臓弁)は ATMP には分類されない。なお、特定の品目が ATMP に該当するか否かについての検討・判断は、後述の先端医療委員会(CAT; Committee for Advanced Therapies)が行う。

②ATMP に対する規制

a. 基本原則：リスクベースアプローチ

EMA は、ATMP の販売承認申請に関する規制の原則として、Directive 2001/83/EC Annex I Part IV に基づき、リスクベースアプローチ(Risk-Based Approach)を採っている。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要因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の一般的な原則となっている。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

(EMA/CHMP/410869/2006)。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）には当該 ATMP のリスクを十分に制限・制御できる能力が備わっ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も、同定されたリスク要因について深く追究するものであるべきだとしている（EMA/CHMP/CPWP/708420/2009）。

b. 製品の品質・安全性・有効性に関する規制

ATMP は新設の医療製品カテゴリーであるが、あくまでも医薬品の一類型であるため、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 The Tissue Cell Directive 2004/23 (EU 版 GTP; Good Tissue Practice) に従う必要がある。ATMP の品質管理に関しては、The GMP Directive 2003/94/EC (Good Manufacturing Practice) に従う必要がある。なお、現在 EC は ATMP 向けの新しい GMP についても検討中である（EMA/INS/GMP/372447/2008）。さらに、ATMP と医療機器との複合製品の場合には、関連する Directive (93/42/EEC または 90/385/EEC) に従うとともに、承認申請時には製品の物理的特性、機能様式および設計方法に関して述べる必要がある。また、製品の特性概要・ラベリング・パッケージングの記載に関しては Directive 2001/83/EC の要件に従うが、ATMP では特に、ドナーの匿名性を尊重しつつも、細胞ないし組織の由来について、患者の知る権利に十分に即するようなものとなっている必要がある。

従来の医薬品・医療機器とは異なり多くの ATMP は患者の体の一部となる。したがって、ATMP の有効性・副作用に関するフォローアップおよびリスクマネジメントを 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する詳細な指針としては、EMA より EMA/149995/2008 が出されている。また、ATMP の承認を受けた者は、その製品を使用する医療施設とともに、Directive 2004/23/EC（血液細胞以外の細胞および組織）、2002/98/EC（血液細胞）、95/46/EC（個人情報保護）に従い、患者・製品および原材料のトレーサビリティを確保するシステムを構築・運用しなければならない。ATMP のトレーサビリティに関する詳細な指針については、EC で現在検討中である。

(2) 臨床試験制度

1) ATMP の臨床試験

EUにおけるATMPの臨床試験は、日本における臨床研究に相当する区分は存在せず、日本における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)後の実用化にはEMA-CHMP-CAT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は治験には一切関与できない。後述の通りEMAは中小企業に限り、先端医療医薬品の非臨床試験・品質試験のデータの科学的評価に関する証明書を発行するが、これも正式には治験届や承認申請とは別個のものともみなされている。日本のPMDAの「治験相談」や「確認申請」に相当する制度はEMAには存在しない。

臨床試験に関しては、遺伝子治療医薬品および体細胞治療医薬品の場合には、既にEU版のGCP(Good Clinical Practice)であるClinical Trials Directive 2001/20/ECを順守することが必要であったが、Regulation(EC)No 1394/2007施行後のATMPの臨床試験に関しては、これに加え、ATMP向けの新しいGCPを順守する必要があるとされている。ただし、ATMP向けの新GCPについてはECが現在検討中である(ドラフト版は“Draft Detailed Guideline on Good Clinical Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products”として公表されている)。

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ことと危惧される。また、すべてのEU加盟国において治験参加者は等しく保護されるべきであるのが前提であることから、各国民の理解も得られにくくなってしまふ。治験に関するハーモナイゼーションについてはEMAではなく、EU Heads of Medicines Agency(HMA)のClinical Trial Facilitation Groupで議論されており、“Guidance Document for a Voluntary Harmonisation Procedure(VHP) for the Assessment of Multinational Clinical Trial Applications”などが出されている。

(3) 事前相談・販売承認審査の実際

1) 事前相談制度

ATMP の開発を促進するためには、製品に関して企業が規制当局(EMA)と相談する場合に、その手数料をできるだけ安くする必要がある。現在 EMA では、中小企業が ATMP についての科学的助言を必要とする場合、通常の手数料の 90% 割引で相談に応じている。相談者が中小企業または病院で、対象となる ATMP が公衆衛生上の特別な利益となることが証明できる場合には、更なる割引が考慮される。なお、それ以外の開発者でも対象品目が ATMP ならば通常の 65% 割引で相談に応じている。2010 年 1 月までの実績としては、20 件の相談があった。

2) ATMP の中央審査

これまで、EU 加盟各国での国内に限った医薬品・医療機器の流通に関しては、それぞれの国の機関による承認もしくは認証を受ければ十分であった。一方、EU 内の国境を越えた流通に関しては、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きた。EMA 内で実際に医薬品・医療機器の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; Committee for Advanced Therapies)が 2008 年 12 月末に設置され、CAT での品質・有効性・安全性の評価意見書案をもとにして CHMP が承認審査を行い、CHMP が作成した評価意見書をもとにして EC が承認の判断をする、という体制が取られている。ATMP の品質・安全性・有効性確保に関する要件・評価を EU 内で調和させ、直接的で迅速な流通を図る目的から、ATMP は EU 加盟国内での審査を経ることなく、直接 CAT での評価を受けることになった。加盟国のうち 1 国のみで流通させるような ATMP の場合でも、CAT による評価および CHMP による審査を受ける必要がある点は注意を要する。

3) 経過措置

2008 年 12 月 30 日より前に EU 内で流通が承認された ATMP に関しては、経過措置が取られる。組織工学製品ではない ATMP の場合には 3 年の移行期間(2008 年 12 月 30 日～2011 年 12 月 30 日)、組織工学製品である場合には、4 年の移行期間(2008 年 12 月 30 日～2012 年 12 月 30 日)が与えられており、それまでに ATMP としての再承認を受ける必要がある。期間内に再承認を受け

ない場合には、EU市場での承認は取り消される。経過措置としての再承認の際にはEMAに手数料を支払う必要はない。

4) 先端医療委員会 (CAT) の構成と任務

① 構成

先端医療委員会 (CAT) は、EU加盟国から各1名 (副委員各1名)、患者団体から2名 (副委員2名)、臨床医が2名 (副委員2名) の、正副合計66名で構成される (図7)。会議は毎月1回行う予定である。患者団体および臨床医の代表者としての委員はECが選定する。現在は、患者団体としてEGAN (欧州遺伝的連帯ネットワーク European Genetic Alliances' Network) および Eurordi (欧州希少疾病機構 European Organisation for Rare Diseases)、臨床医の代表者としてESGCT (欧州遺伝子細胞治療学会 European Society of Gene and Cell Therapy) および EBMT (欧州血液骨髄移植グループ European Group for Blood and Marrow Transplantation) のメンバーがCATに参加している。なお、CHMPとの連携の必要性から、加盟国代表の委員うち5名はCHMPの委員である必要がある。CAT委員の氏名および所属・履歴等についての詳細はEMAのウェブサイト、

http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT_members.html で公開されている (図8)。

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 (図9)。

② 事務局

EMAには「ヒト医薬品承認前審査部」「ヒト医薬品承認後審査部」「動物医薬品・査察部」「コミュニケーション・ネットワーキング部」「運営部」の5つの部署があり500名弱の人員が勤務しているが (図10)、そのうち「ヒト医薬品承認前審査部」と「ヒト医薬品承認後審査部」の複数の職員がCATの運営に携わっている。このうち3名はCAT事務局専属として勤務している。EMAの2010年予算案によれば、2010年は全体で198,187,000ユーロであり、ATMP関連の活動コストは1,553,000ユーロ (サポートサービスを含むと1,632,000ユーロ) であり、総予算の0.82%としている。なお、2009年について、総予算は

194,389,000 ユーロ、ATMP 関連の活動コストは 1,816,000 ユーロ（サポートサービスを含むと 1,907,000 ユーロ）である。今回の聞き取り調査に出席した EMA 職員によれば、CAT での審査は今後 2-3 年で 25-30 品目程度予想されており、事務局予算としては、毎月 1 回の CAT ミーティングに全専門委員が出席可能なだけの宿泊費・交通費が経費として必要となるとのことであった。また、具体的金額は明らかでないが、全委員（正副合計で 66 名）が出席可能なだけの宿泊費・交通費は 1 回の会議あたり 50,000 ユーロ程度と推定される。

③ CAT の任務

CAT の任務には、①ATMP の科学的評価、②ATMP に関する助言、③中小企業の ATMP 品質試験・非臨床試験の評価、④EMA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力、そのほか、ATMP 以外の製品についての CHMP との相談、および EC への助言などがある。

a. 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 200 作業日以内に行う。なお、CHMP は正式な承認申請日から数えて 210 作業日以内に承認に関する評価意見書を確定する。また、CAT の質問事項リストが出された時から申請者がこれに回答するまでの間は作業日に勘定しない。ATMP が医療機器との複合製品の場合には、CAT は医療機器認証機関との情報交換も行う。

b. ATMP に関する助言

CAT は特定の品目が ATMP に該当するか否かについての科学的な基準に基づいた検討・判断を行う。製品の分類に関する助言要請は、治験届や承認申請の有無に係らず随時受け付けられており、手数料もかからない。正式な助言要請から 60 日以内で回答されることになっている。CAT の回答は、製品の内容・治療対象・CAT による検討結果について、秘匿事項を除いた後に公開される。2010 年 1 月までの実績として、25 件の要請があり、このうち 18 件に回答している。

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。

c. EMA 安全性評価ワーキングパーティーへの協力

CAT は EMA の科学的助言ワーキングパーティー(SAWP; Scientific Advice Working Party)に協力することにより、ATMP の科学的助言にも関与することになっている。CAT の SAWP への関わり方の詳細については現在検討中である。

5) ATMP 承認審査における EMA 各組織の役割

① 先端医療委員会 (CAT) とヒト医療製品委員会(CHMP)の共同作業

従来の医薬品の場合は CAT に諮問されることなく、CHMP ラポーターと CHMP 副ラポーターがそれぞれ専門家チームを構成して評価し、その評価結果を CHMP で議論する。結論が CHMP で了承されると、それを受けた EC が承認をすることになる。一方、ATMP の評価は CAT ラポーターと CHMP コーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームと、CAT 副ラポーターと CHMP 副コーディネーターおよび品質・安全性・有効性の各専門家からなるチームの 2 チームで行う (図 11)。2 チームが作成した評価レポートを CHMP のメンバー 1 名と CAT のメンバー 1 名以上が査読し、その結果を CAT の全体会議で議論する。CAT は議論した内容を評価意見書案として CHMP に提出する。CHMP は評価意見書案をもとに承認審査を行って評価意見書を作成し、さらにこれをもとに EC が承認の可否を判断する。

② CAT の役割

先述のように CAT は ATMP の品質・安全性・有効性に関する科学的評価を行うことになっているが、具体的作業としては、ATMP の評価に関して質問事項のリスト、解決すべき問題点のリスト、および評価意見書案の内容を議論する。また、必要となれば会議中に 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 のワーキングパーティーメンバー等の外部専門家との相談の必要性があるかどうかの判断を行う。

③ CHMP の役割

CHMP は ATMP の評価を行う 2 チームの任命を行うとともに、CAT の評価意見書案をもとにした評価意見書を作成する。また、CAT での評価過程でコメントを加えることもできる。全体会議で主な ATMP についての科学的意見や議論について情報を共有し、必要であれば審査期間 (正式な承認申請日から数えて 210 日作業日) の最後に問題点リストの作成および口頭での説明の機会設定を行うことができる。

CHMP 正副コーディネーターは、CAT の上部組織である CHMP と CAT との間の情報のパイプ役となるとともに、CHMP において CAT の意見についての討議・採択を担当する。また、審査期間中に EMA のワーキングパーティーメンバ

一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 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。

(4) 研究開発支援

中小企業が ATMP の品質試験・非臨床試験を行いやすくする措置として、中小企業に限り、CAT が ATMP の品質試験・非臨床試験の科学的評価を行い、その結果に関する証明書を EMA が発行する。これは治験や承認審査とは独立した性質のもので、治験開始・承認申請の有無に係らず、中小企業から申請があった場合に随時行われる。非臨床試験・品質試験の証明書はデータの科学的評価の結果のみを証明するものであって、治験届や承認申請とは独立したものとみなされている。すなわち、法的には治験届や承認申請の際に提出すべきデータの代用として証明書を使うことができない。ただし EC としては、同じデータを用いて将来、治験あるいは承認の申請が行われる際には、申請の評価が行いやすくなることも期待している。2010 年 1 月までの実績としては、1 件（心筋修復用骨髄前駆細胞）の証明書発行申請があった。

(5) その他

1) 市販後安全対策

Regulation (EC) No 1394/2007 には、ATMP 市販後における安全対策として、トレーサビリティの確保と市販後における安全性監視（ファーマコビジランス）が挙げられている。ATMP のドナー・原材料・製品・製造工程および患者のトレーサビリティの確保は従来の関連 Directive に従うことになるが、現在 ATMP に特化した指針についても EC で検討がなされている。

ファーマコビジランスについては、ATMP に特化した指針 (EMEA/149995/2008) が EMA から出され、2008 年 12 月末より発効している。

EUでは従来、ファーマコビジランスはファーマコビジランスシステムとリスクマネージメントシステムとで構成されているが、この ATMP 向け指針では有効性フォローアップシステムの構築が要求されている点が特徴的である。

ATMP は生きている細胞・組織を含む。したがって、患者への投与後、長期間の間には細胞・組織の性質に変化が生じる可能性があり、これと同時に ATMP としての有効性にも変化が生じ得る。一方、そうした変化が患者にどのような影響をもたらすか、という点については薬事承認前には十分には理解し得ない。ATMP に対する患者の免疫応答性および反復投与による免疫獲得等も、有効性・安全性に影響する可能性がある。また、ATMP の投与の様式（手術時の患者の状態・前処理、手術および手術後の処置などまで含む）によっても有効性・安全性は変わり得る。さらに、ATMP は作用期間が限定的なものから終生理植され続けるものまで様々である。これらの理由から、ATMP に関しては有効性のフォローアップが重視されることになる。

EMA/149995/2008 ではさらに、リスクマネージメントの実施に当たっての ATMP に特有のリスクの例、ファーマコビジランスの実施における注意点、リスクを最小化するための方策などが示されている。

ATMP の市販後安全対策の課題としては、構築したファーマコビジランスシステム、リスクマネージメントシステムおよび有効性フォローアップシステムに関する不透明性が挙げられる。すなわち、データが非公開で、要旨のみが公開されることになっており、新たな ATMP の開発促進・安全性確保の上で問題である。また、データの保管およびトレーサビリティシステムの担い手が承認申請者である点も、そのままではよいのかという議論がある。

2) 中央審査の例外規定

ATMP の中央審査の原則の例外として、Regulation (EC) No 1394/2007 の Article 28 には、①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一の病院において、④特定の患者に対する処方として用いられる、という条件すべてを満たす場合には中央審査とはならない、という規定がある。これを“Hospital Exemption”と言う。ただし、Hospital Exemption に該当する品目の場合も、生産国の機関から製造工程・品質・ファーマコビジランスに関するチェック・承認を受ける必要がある。

2. 3章 英国 MHRA

(1) 規制等

1) 担当組織と規制概要

① 組織の概略

日本における細胞・組織加工医薬品および医療機器は、イギリスを含む欧州では先端医療医薬品（ATMP, Advanced Therapy Medicinal Product）の中の、体細胞治療医薬品（sCTP, somatic cell therapy product）ないし組織工学製品（TEG, tissue-engineered product）に相当し、イギリス国内では原材料のヒト細胞・組織のレベルについては厚生省（Department of Health）の管轄下にあるヒト組織局（HTA, Human Tissue Authority）、製造工程および最終製品に関しては、同じく厚生省管轄下の医薬品庁（MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 直訳では「医薬品ヘルスケア製品規制庁」）が規制を担当している。EU における ATMP の販売承認は EMA（欧州医薬品庁, European Medicines Agency, 2010年1月に EMEA から略称変更）による中央審査による。したがってイギリス国内で製造・販売される ATMP については、HTA および MHRA は主に原材料の品質・安全性確保、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。なお、ヒト胚および胚性幹細胞を利用した再生医療・細胞治療に関しては、ヒト不妊治療局（HEFA, Human Fertilisation and Embryology Authority）が原材料レベルの規制に関与する。ATMP のヒトへの投与に必要な規制の枠組みを図 12 に示す。

② Hampton Principles : イギリスの規制アプローチの原則

イギリスでは、2005年ごろから行政規制改革が本格化し、規制改革の方向性を示す報告書として2005年3月に Philip Hampton 卿が“Reducing administrative burdens: effective inspection and enforcement”（行政負担軽減：効果的な査察と執行）を発表している。この報告書では、リスク評価を中心にした効果的な規制（リスクベースアプローチ, Risk-Based Approach）の必要性が打ち出されており、現在ではイギリス政府各機関がこの報告書に基づいた原則（Hampton Principles）により規制の枠組みを構築し、効率改善に努めている。MHRA や HTA においても Hampton Principles が適用され、リスクベースアプローチに基づいて規制が展開されている。

③ ヒト組織局（HTA）

ヒト組織局（HTA, Human Tissue Authority）は、ヒト組織・献体を研究、治

療、検死、教育、公開展示等の目的で保管・使用する組織・団体に対して免許の交付および査察を実施すると同時に、生きたヒトの臓器・骨髄の提供について承認を行うことを任務としている。その構成は5名の役員から成る役員会と12名の局員およびイギリス国内4地域の規制担当者から成る。5名の役員は、主席と規制担当、政策・戦略担当、コミュニケーション担当、および資源（リソース）担当から成る。また、12名の局員には、貴族院議員、関連団体役員、解剖学者、臓器移植専門医、科学者、終末期医療専門家、検死官などが含まれる。

HTAは現在800以上の組織・団体に対して、ヒト組織・献体の保管・使用に関する免許を交付している。また、各組織・団体が良好な規格を維持し、適切な手順に従うのをチェックする目的で査察を行う。これらの活動はヒト組織法と関連規制に基づいて行われている。

ATMPの規制に関しては、HTAは原材料のヒト細胞・組織のレベルでの品質・安全性の規制当局であり、ヒト組織（対人投与の品質・安全性）規制2007（Q&S規制）に基づき、各種免許の交付を行う。Q&S規制は、EUの組織・細胞指令（Tissue and Cells Directives, EUTCD）を、2007イギリス国内法に適用したものである。

イギリス国内でヒト細胞・組織をヒトに投与する目的で48時間以上保管する団体・組織は、ヒト細胞・組織の採取、検査、調製、保管、分配、輸入／輸出に関してHTAから免許の交付を受けなければならない。

④ 医薬品庁（MHRA）

医薬品庁は、医薬品および医療機器の有効性・安全性の確保を通じて、国民の健康を促進・保護することを任務とする。ATMPに関しては、細胞・組織の加工以降のプロセス、すなわち加工、流通、臨床試験および市販後調査の規制を担当している。

MHRAは長官の下に10個の部が存在する組織構成で（図13）、ATMPの品質・有効性・安全性に関しては、ライセンス部（License Division）の生物薬品ユニットが主に担当している。また、製品の製造工程、治験に関する査察等、いわゆる5GXP基準（後述のGCP、GLP、GPvP、GMP、GDP）に関しては、査察標準部（Inspection, Enforcement and Standards Division）が担当している。なお、査察標準部には約60名のGXP査察官が在籍している。

⑤ ATMPの規制におけるHTAとMHRAの関係

細胞・組織を加工することによって得られた製品がATMPに該当するか否かについての判断は、MHRAとEMAが協調しながら行う。ATMPに該当すると判

断された製品における、細胞・組織のドナーからの提供、採取および検査についての規制は、HTAがQ&S規制に基づいて実施する。引き続き過程、すなわち製造、保管、流通等に関してはMHRAが規制を行う。ただし、例外を除き、ATMPの流通はEMAによる中央審査とECによる販売承認が必要となる。

ATMPの定義に合致しないヒト細胞・組織については、これらを用いた治療行為の規制は、引き続きQ&S規制に基づきHTAが免許交付という形で行うことになる。ATMPの定義に合致しないヒト細胞・組織を患者に移植する行為を含む臨床試験もHTAの管轄である。

ヒト細胞・組織由来の製品なのだがカテゴリー分類が不明の場合には、MHRAにATMPであるか否かを相談する。イギリス国内で製造されるヒト細胞・組織を利用した製品が、EUにおける医療製品およびATMPの定義に含まれるのか、それともヒト細胞・組織の移植の定義に含まれるのかは、MHRAとEMAとが協調しながら決定される。EMAの中では先端医療委員会（CAT, Committee for Advanced Therapies）がヒト細胞・組織を利用した製品のカテゴリー判定を担当している。HTAとMHRAとは、ヒト細胞・組織由来の製品の製造に関して図14に示すような規制の流れ図を作成している。

2) ヒト組織の取り扱い

ヒト組織（対人投与の品質・安全性）規制2007（Q&S規制）は、EUの組織・細胞指令（Tissue and Cells Directives, EUTCD）を、2007イギリス国内法に適用したものである。EUTCDはDirective 2004/23/ECを基幹とし、細則である2006/17/ECと2006/86/ECを合わせた3部構成である。EUTCDに準拠するためにイギリス国内に存在する機関がHTAとHFEAということになる。EUTCDはヒト細胞・組織の品質および安全性の確保のための指令であるが、品目によって対象となる範囲が異なる。細胞・組織の移植についてはすべての過程（ドナーからの提供、採取、検査、調製、保存、保管、分配）が対象となる。医療製品に関しては、最も初期の段階であるドナーからの提供、採取、検査に加え、細胞株の樹立等の比較的初期の段階のみが対象となる。以降の工程はMHRAが規制当局となり、医薬品製造のための基準であるGMP（Good Manufacturing Practice）に従って管理される。なお、移植・医療製品に関わらず、採取された細胞・組織に関してはトレーサビリティが要求されている。EUTCDの対象となる細胞・組織には表2のようなものが挙げられる。

表2 EUTCDの対象

- 造血幹細胞（血液、骨髄または臍帯血由来）
- 心血管組織（心臓弁、血管など）
- 眼組織（角膜、強膜など）
- 皮膚
- 配偶子（精子、卵）および胚
- 骨、軟骨、自己軟骨移植
- 靭帯、腱、半月板、その他の軟組織
- ヒト同種白血球その他の細胞治療
- 体性幹細胞、胚性幹細胞
- 内分泌細胞（膵島細胞など）

なお、英国で細胞・組織を用いた製品を製造する場合には、Q&S 規制以外に、細胞・組織の採取、保存、使用および廃棄に関連する法律である Human Tissue Act 2004（配偶子および胚の使用に関しては Human Fertilisation and Embryology Act 1990）に従う必要がある。

(2) 臨床試験制度

1) イギリスにおける ATMP の臨床試験

EU 各国における ATMP の臨床試験は、Directive 2001/20/EC に従う必要がある。Directive 2001/20/EC はイギリス国内法規としては The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031) に反映されている。他の EU 諸国と同様に、イギリス国内での ATMP の臨床試験も、商業目的か非営利目的かに関わらず GCP (Good Clinical Practice) および GMP 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, National Health Service) の研究倫理委員会 (REC, Research Ethics Committee) からの同意が必要となる。NHS の研究倫理委員会はイギリス国内の地域ごとに設置され、研究に参加する人々の人権、尊厳および福祉を守ることを目的に活動を展開している。研究倫理委員会は研究者および研究支援者・研究資金提供者から完全に独立しており、イギリス倫理委員会機関 (UKECA, the United Kingdom Ethics Committee Authority) から研究用医療製品の臨床試験の審査機関としての認定を受けている。後述のタイプ I 委員会以外の研究倫理委員会は、研究用医療製品の臨床試験以外の研究（移植に関する研究など）につ

いても審査を行う。研究倫理委員会には 3 種類ある。このうちタイプ I 研究倫理委員会は、健常ボランティアによる医療製品の第 1 相臨床試験の審査のみを行っている。タイプ II 研究倫理委員会は、1 施設内で行われる、医療製品の第 1 相以外の臨床試験の審査を行う。タイプ III 研究倫理委員会は国内の多施設で実施される、医療製品の第 1 相以外の臨床試験、およびその他の研究に関する審査を行う。またこれらとは別に、遺伝子治療およびある種の幹細胞治療については、遺伝子治療専門委員会(GTAC, Gene Therapy Advisory Committee)が倫理審査を行う。GTAC が審査の対象とする幹細胞治療としては、遺伝子組み換え細胞、胚性幹細胞株、多能性幹細胞株、間葉系幹細胞株、胎児由来幹細胞株ないし人工多能性幹細胞株に由来する細胞を使用した治療が挙げられる。

(3) 事前相談・MHRA による審査

1) MHRA の相談制度

イギリス国内でヒト用医療製品の開発を目指す場合には、MHRA に書面で質問事項と資料を提出し面談すれば書面で科学的助言を得ることができる。MHRA の助言は、あくまで提出された質問事項と資料をもとにして行われるものであり、将来の変更や科学ないし規制の進展までは考慮されない。

科学的助言は、医療製品開発初期のいずれの段階（販売承認申請を提出する前まで）でも求めることができる。あるいは、既に販売承認を得ている製品の適用拡大申請前でも求めることができる。ファーマコビジランス、宣伝、ラベリング・パッケージ・添付文書の変更申請、あるいは承認後の商品種目の変更などに関する相談にも応じている。

質問事項に関連する公式なガイドラインが存在していても、しなくても MHRA から科学的助言を得ることができる。開発者がガイダンスから逸脱するようなことを選択する場合には、MHRA の科学的助言は特に重要である。なお、MHRA への質問は出来る限り具体的かつ明確なものにする必要がある。相談できる質問の例は表 3 の通り。

表 3 MHRA の科学的助言の例

品質	● 医療製品の品質を示すために必要な化学的特性・医療製品としての特性・生物学的特性の試験など
非臨床試験	● 医療製品の安全性を示すために必要な毒性試験・薬理試験など
臨床試験	● エンドポイント、試験期間、対象患者、対照群の設定など
市販後調査	● ファーマコビジランス計画・市販後安全性試験プロトコール
規制面	● 科学的助言以外で、関連規制について
その他	● 宣伝、ラベリング・パッケージ・添付文書の変更申請、あるいは承認後の製品種目の変更など

質問事項と資料が提出されると、MHRA は申請者と面談（もしくはビデオカンファレンス）を行う機会を設定する。電話でのやり取りやテレカンファレンスは意思疎通が困難なため通常は行われない。面談は通常 90 分以上はかからない。申請者は面談内容について記録し、それを面談終了後 15 日以内に MHRA に提出しなければならない。ただし、申請者による面談内容記録は MHRA では参考資料として以上の扱いはうけない。最終的な助言は面談から 30 日以内に MHRA 側から書面で交付される。交付された科学的助言に対する解説が必要な場合に電話を通じて無料で行われる。一方、新たな質問が生じたり、開発が進んだり、新たにデータが得られた場合の追加の相談は、新規の相談として扱われる。

なお、MHRA からの科学的助言は、将来の製品の諸申請とは法的には繋がりをもたないことになっている。

ATMP の開発に関する科学的助言は、MHRA からだけではなく EMA の SAWP (Scientific Advice Working Party) あるいは CAT (Committee for Advanced Therapies) から得ることができるが、今回面会した MHRA 職員によれば、MHRA の科学的助言制度の利点は Face-to-face であるため意思疎通しやすいところと、相談料が EMA の場合よりも安いところだとのことであった。

2) 臨床試験承認審査

ATMP の臨床試験承認審査にかけることのできる時間は規定されており、申請後の MHRA による第一次審査は 30 日（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、二次審査は 30 日であり、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。第一次審査で出たコメントに対して 30 日以内に回答が無い場合には、申請は却下される。ただし、一旦却下された臨床試験を再申請する場合には、審査料は無料となる。

臨床試験申請の際に揃えるべきものとしては、1) 研究用医療製品関連書類、2) 研究者概要書、3) 試験プロトコル、および 4) 研究用医療製品製造者承認（MIA(IMP), Manufacturer's/Importer's Authorisation for Investigational Medicinal Products）がある。また、研究用医療製品関連書類の中に記載すべき主要な情報としては、医療製品の有効成分および最終製品に関する化学的特性、医療製品としての特性、生物学的特性に関する情報、非臨床薬理・毒性試験、および過去の類似した臨床試験・ヒトへの投与例からの臨床情報が挙げられる。The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031) で要求されている事項はすべて記載することが前提である。記載不可能な事項がある場合には、記載しないことについての科学的妥当性を示さなければならない。

3) 製造者免許・卸売業者免許

イギリス国内での医療製品の製造には、製造者免許(ML, Manufacturer's Licence)が必要とされる。また、EU 地域内での医療製品の卸販売には、卸販売業者免許（WL, Wholesale Dealer's Licence）が必要となる。これらの免許の交付は、MHRA の査察標準部（Inspection, Enforcement and Standards Division）の免許課（Licence Section）が担当している。

(4) 研究開発支援

1) イギリスにおける臨床試験

本項では細胞・組織加工医薬品等に限定せず、MHRA で扱う臨床試験申請の現状について概説する。イギリスを含む EU では日本と比べて臨床試験の実施拠点の整備が進んでおり、短期間に低コストで臨床試験を実施することができる。例えば、臨床研究における企業から医療機関への支払額は日本では患者一人当たり 267 万円であるのに対し、EU では 59 万円とされており、差は歴然としている（R&D Head Club の 2007 年の報告）

①MHRA における臨床試験申請に関するデータ

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004/1031)による国内の臨床試験の規制が開始されてから、イギリス国内で承

認された臨床試験は大体一定で、MHRA は年間約 1,200 件 (2008 年は 1,252 件) の臨床試験申請を承認しており、現在イギリス国内で進行中の臨床試験総数は約 3,000 件である。現在、MHRA は EU 加盟国の規制機関の中で最も多くの臨床試験申請を処理している。なお、臨床試験申請者のうち 75% が商業目的 (commercial)、25% が大学等による非営利目的/研究目的 (non-commercial) である。(ちなみに、SI 2004/1031 施行前は、大学等による臨床試験や第 1 相臨床試験は薬事規制の対象外であった。)

提出された臨床試験申請についてはすべて 30 日以内に一次審査を終了している。審査結果の内訳は、40-50% が「承認」、50-60% が「了承不可事由あり」(GNA, "Grounds for Non-Acceptance") となっている。一次審査で「了承不可事由あり」と判断された申請に関する二次審査は、一次審査申請時から起算して 60 日以内にすべて終了している。二次審査ではほとんどが承認されており、不承認との判断が出たものは二次審査に提出された申請のうち 1-2% である (ただし、一次審査後、既定の日数内に要求された追加資料の提出がなければ申請取り下げとみなされ、次回の申請は新規扱いになるという点、注意を要する)。

イギリスでは 2009 年 3 月から一括研究申請システム (IRAS, Integrated Research Application System <https://www.myresearchproject.org.uk/>) が採用され、MHRA および研究倫理委員会 (REC) 等への臨床試験申請の書類が一括してウェブ上で作成できるようになっている。

②イギリス臨床研究共同体 (UKCRC)

イギリスにおける臨床試験の公的支援組織の主要なものとしては、UKCRC (UK Clinical Research Collaboration, イギリス臨床研究共同体 <http://www.ukcrc.org/home/>) が挙げられる。UKCRC は公的資金による臨床試験を戦略的に推進するために 2004 年に発足した産官学および患者団体等から成る連携組織で、ウェルカム・トラストなどの UKCRC 参加基金が資金を投下して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を行っている。イギリスの 4 地域 (イングランド、スコットランド、ウェールズ、北アイルランド) には地域ごとに疾患別の臨床研究ネットワークが構成されており、公的資金による臨床研究の実施を支援しているが、これらと UKCRC が共同してイギリス臨床研究ネットワーク (UKCRN, UK Clinical Research Network http://www.ukcrn.org.uk/index/networks/uk_wide.html) が組織されており、経験の共有・共同研究等により臨床試験の質の維持・向上が図られている。また UKCRN では、臨床研究の環境向上のために、規制およびガバナンスに関するアドバイス提供等による支援も行われている。UKCRN のネットワークは、公的資金による臨床研究のみでなく、商業目的の臨床研究も利用可能 (有料) である。

イギリスでは多くの CRO (Contract Research Organization, 臨床試験受託機関) が事業を展開しており、商業目的の臨床研究は CRO へ委託される場合が多いが、UKCRN は経験の少ない企業もしくは中小企業には有用と考えられている。

(5) その他

1) ATMP 規制の例外規定の扱い

EU 加盟国内でヒト細胞・組織加工医療製品を EMA の中央審査による販売承認の枠外で使用する根拠としては、Regulation (EC) No 1394/2007 Article 28 によって Directive 2001/83/EC へ追加された Article 3(7)に基づく“Hospital Exemption”がある。

Hospital Exemption は、販売未承認の ATMP について、①非反復的に生産され、②同一加盟国内の、③単一の病院において、④特定の名の患者に対して処方される、という条件を満たす場合には EMA の中央審査の対象とならないという規定である。2008 年 12 月から 2011 年 12 月(組織工学製品については 2012 年 12 月)までは ATMP に関する EMA 中央審査制度の移行期にあたり、期間内に EU 加盟国は、Hospital Exemption の規定を国内規制の中に盛り込むことになっている。イギリスでは MHRA が Hospital Exemption の規定に関する規制整備を担当しており、2009 年にそのドラフトガイダンス“Guidance on the UK's Arrangements under the Hospital Exemption Scheme”が公開されている。

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

上記ドラフトガイダンスによれば、前者に関して MHRA は、自己由来原材料を用いた ATMP は、細胞が患者由来であり個々患者向けのオーダーメイド製品であるが、使用目的、製造工程ならびに最終製品の態様が同じであることから、同一製品と見なしている。

後者に関し、MHRA は、製造が「非反復的」であるかどうかを①製造者が製造する特定の製品の総数、②製造の間隔の規則性・頻度、および③製造方法が確立されるのに要した時間、を考慮して判断するとしている。

さらにイギリスで ATMP をヒトに投与する場合には、たとえ販売未承認であっても、Hospital Exemption に対応した製造者免許が必要で、医薬品製造基準である GMP (Good Manufacturing Practice) に従って製造され、また、承認済み ATMP と同様に、ファーマコビジランス (有害反応の記録および報告) を実施(GPvP, Good Pharmacovigilance Practice)すると同時に、30 年に及ぶ製品のトレーサビリティ確保等 (GDP, Good Distribution Practice)

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

2. 4章 独国 PEI

(1) 規制等

1) 担当組織と規制概要

① 組織の概略

ドイツ連邦共和国（ドイツ）における医療製品は連邦保健省（Federal Ministry of Health）の管理下にあり、医療製品の中でもヒト用の血清、ワクチン、血液製剤、移植用骨髄、移植用組織、アレルゲン、遺伝子治療薬、体細胞治療薬、異種細胞治療薬、組織工学製品、遺伝子組換え血液成分については連邦保健省の附属機関である Paul-Ehrlich-Institut (PEI) が管轄している。

② 基本となる法律

ドイツ国内でのヒト細胞・組織の取扱いは、薬事法、移植法、輸血法および医薬品・原薬製造に関する国内規制に沿って行われている。ドイツ薬事法 (AMG) によれば、ヒトへの適用を目的としたヒト細胞・組織利用製品は加工様式で 2 つに分類され、工業生産的ないし新規の過程により加工されるものは医薬品 (Medicinal Product)、非工業生産的もしくは確立された過程により加工・適用されるものは組織調製品 (Tissue Preparation) として扱われる。ヒト細胞・組織加工した医薬品は更に EMA の先端医療医薬品 (ATMP; Advanced Therapy Medicinal Product) の定義に従い、体細胞治療薬と組織工学製品とに分類されている。組織調製品の例としては筋骨格組織（骨組織・大腿骨頭・軟部組織・腱・硬膜・脱細胞化皮膚）、心臓弁、造血系再構築を目的とした血液幹細胞（胎児・新生児・成人）、角膜などが挙げられる。

ヒト細胞・組織加工医療製品の製造・開発・販売にはそれぞれ、地域の規制当局および PEI による製造承認 (AMG 第 13 項)、地域の倫理委員会および PEI による臨床試験承認 (AMG 第 40・42 項) および EMA の中央審査による販売承認が必要となる。一方、組織調製品は地域の規制当局および PEI による組織調製承認 (AMG 第 20c 項) と PEI による販売承認 (AMG 第 21a 項) が必要となる

なお、一個人から同一人物に移植するために一回の外科的過程により採取された組織は、医療製品の範疇にも組織調製品の範疇にも含まれない。また、投与する医師の直接的かつ専門的な責任の下に製造される限りにおいては、ヒト細胞・組織を用いた医療製品でも薬事法の定める医療製品の範疇には含まれない (AMG 第 4a 項)。かつては自己間葉系幹細胞移植や自己臍頭移植のような自己由来製品を再生医療の目的で使用する場合についても、ドイツでは薬事法の

規制対象ではなかったが、EMAによる ATMP の中央審査の開始に伴い、現在では規制の対象となっている。

遺伝子治療薬体細胞治療薬、組織工学製品は Regulation (EC) No.1394/2007 に基づき、他の EU 加盟国と同様、医薬品の一類型の「先端医療医薬品」(ATMP: advanced therapy medicinal products) として扱われる。ドイツで開発された ATMP の、ドイツ自身を含む EU 域内における販売承認 (Marketing Authorisation) も Regulation (EC) No.1394/2007 に基づいて欧州医薬品庁 (EMA; European Medicines Agency) の中央審査によって行われている。ドイツ国内での ATMP の製造者の承認 (Manufacturing Authorisation) は基本的には国内各地域の当局によって行われることになっているが、要請がある場合には PEI が行う。また臨床試験申請の審査は PEI によって実施されている (図 15 : http://www.pei.de/cln_101/nn_163326/SharedDocs/Downloads/EN/institut/organigramm-en,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/organigramm-en.pdf)。ATMP の品質・安全性・有効性に関する審査は PEI の医療バイオテクノロジー部 (Division of Medical Biotechnology) または血液製剤/輸血部 (Division of Hematology & Transfusion Medicine) を中心に、臨床試験、市販後調査、査察、生物統計、ウイルス安全性等の担当部署等が適宜共同することにより実施されている。PEI における審査に関して、PEI の職員に対する特別なトレーニングプログラムは無い。

(2) 臨床試験制度

1) ドイツにおける臨床試験制度

ドイツにおける ATMP の臨床試験申請の承認システムを概説すると、まず、申請者は臨床試験申請を国内規制当局 (ATMP の場合は PEI) と申請者の属する地域に存在する倫理委員会 (代表倫理委員会, Leading Ethics Committee) に提出して審査を請求する。多施設での臨床試験の場合には、共同研究施設のある各地域の倫理委員会 (地域倫理委員会, Local Ethics Committee) にも臨床試験申請の審査を請求する。代表倫理委員会は各地域倫理委員会と連携しながら審査結果を取りまとめた上で最終判断を下す。国内規制当局と代表倫理委員会とがともに承認の判断を下した場合に初めて申請者は臨床試験を開始することができる。また、各地域の規制当局は PEI から情報提供を受け進行中の臨床試験について査察を行う。

なお、ドイツでは臨床試験は実施する組織によって区別され、大学の医師等によるものは非商業向け臨床試験 (日本で言う臨床研究に概ね相当)、企業によ

るものは商業向け臨床試験（日本で言う治験に概ね相当）と呼ばれている。商業向けかどうかにかかわらず、新規医療製品の臨床試験を行う場合には国内規制当局の審査を受けなければならない。ただし、非商業向け臨床試験は商業向けよりも規制面での要求が緩くなる場合が多い。すなわち、非商業向け臨床試験申請では、例えばデータの例数が少なくても状況により許容される場合があるなど、量的な緩和がありうる。ただし、報告すべき事項を理由なく省略するような質的な緩和は許容されない。全体の臨床試験のうち、商業向けのものは約80%、非商業向けのものは約20%で、この比率は欧州全体でも大体同じである。

2) 臨床試験のフォローアップ

ATMPの臨床試験のフォローアップについてはEMAが定める細胞・組織加工医薬品ガイドライン（EMA/CHMP/410869/2006; EMA/CHMP/CPWP/83508/2009）に従ったものが求められる。臨床試験のフォローアップのデータについては、フォローアップ計画終了時から1年以内ないしは重篤な有害事象が発生した際に、試験を実施した者が国へ報告する必要がある。臨床試験のデータベース（EudraCT）はEMA・EU加盟国間で共有されている。

(3) 事前相談・PEIによる審査

1) ATMPの臨床試験申請の審査

PEIにおけるATMPの臨床試験申請の審査は臨床試験ユニットを中心とし、市販後調査・査察・生物統計・ウイルス安全性等の一般部門と体細胞治療薬・組織工学製品・遺伝子治療薬等のATMP担当部門が適宜協力することにより実施されている。非商業向け、商業向けにかかわらず、臨床試験申請の審査はEMAのガイドライン（GTP、GMP、GCPなどのいわゆるGXP等）に従って行われる。臨床試験におけるGTP・GMPについては、EMA販売承認後のGTP・GMPと比較した場合、状況によってはデータの例数が少なくとも許容されるなどの量的緩和はありうるが、質的緩和は原則的にはない。また、審査におけるドイツ特有のガイドラインは存在しないが、初期用量設定や投与間隔の評価方法等は独自のものがある。なお、臨床試験申請の書類のボリュームは品目によるが、大体百から数百ページ程度。また、審査において外部専門家の意見を聴取し参考にすることは制度的に可能であるが、実際に聴取したケースは過去に1例で、大半はPEIのスタッフのみの審査となっている（外部専門家の規制に関する理解不足が主な理由だとのこと）。

申請はまず書類の不備の有無のチェックを受けたあと、品質、非臨床／毒性、

臨床の 3 つの観点から審査される、また生物統計やウイルス安全性の面からの審査も受ける。書類の不備や内容で承認不可の場合は申請者に差し戻され、申請者は修正を行う。この後に再審査に諮られ、臨床試験開始の可否が判断される。臨床試験申請の提出日から 10 日目までの間に書類の不備チェックが行われる。不備がある際には申請者へその旨の通知があり、申請者は通知から数えて 14 日以内に書類を整えて再提出しなければならない。ATMP の臨床試験の場合には再提出のあった書類については、PEI は 90 日以内（土日を含む）に審査を行う。ただし異種由来細胞治療薬については審査に費やす日数に制限はない。審査の結果、承認不可となった場合には、申請者は 90 日以内に臨床試験申請の修正を行うことができる。ATMP の修正版臨床試験申請については、PEI は提出から 30 日以内に承認の可否を判断する。なお、多くの場合臨床試験申請の提出の前に、通常は非公式な臨床試験事前相談が行われる。臨床試験事前相談の正確な総件数は不明だが、少なくとも過去 4 年間で 400 件程度とのことであった。。臨床試験事前相談には回数・時間の制限はなく、手数料は面談時間の長さによるが、通常は 1 回につき 1000-3000 ユーロ程度。

2) 細胞・組織加工医療製品の臨床試験申請審査の実際

PEI で審査する生物製剤の臨床試験申請の総数は、2004 年は 25 件、2005 年は 155 件、2006 年は 183 件、2007 年は 210 件、2008 年は 214 件、2009 年は 210 件（12 月 9 日現在）となっており、ここ数年は年間 200 件程度で推移している。PEI で審査した商業向け臨床試験申請の最終判断は 2.2%が却下、96.2%が承認、1.6%が一部却下、非商業向け臨床試験の最終判断は 7.5%が却下、89.7%が承認、2.7%が一部却下であった。過去 5 年間の細胞・組織加工製品（体細胞治療薬および組織工学製品）の臨床試験申請は 49 件（2009 年 12 月現在）で、そのうち 6 件が却下、8 件がオープン（最終判断未決定）、8 件が条件付き承認、14 件が承認、8 件が取り下げ、5 件が一部却下となっている。

なお、2004 年 8 月から 2009 年 9 月までの間の細胞・組織加工製品の臨床試験申請（44 件）のすべてにおいて、臨床試験申請が書類の不備による差し戻しと初回審査での問題指摘がなされている。これを初回審査での問題の所在を分野別に示すと、品質、前臨床、臨床、ウイルス安全性、統計の各分野で問題が指摘されたものはそれぞれ全体の 82.2%、66.7%、77.8%、60.0%、64.4%となっている。

初回審査時間が 90 日以内と規定されている ATMP について、臨床試験申請審査の各ステップにかかる平均日数（と規定日数）を示すと、臨床試験申請の書類不備確認に 8 日（10 日）、申請者による書類不備への対応に 10 日（14 日）、初回審査に 75 日（90 日）、初回審査結果への申請者の対応および対応後の PEI

の判断にそれぞれ 38 日 (90 日) および 19 日 (30 日) となっており、申請から PEI が最終的に結論を下すまでには平均 179 日かかっている。

3) イノベーション・オフィスによる開発支援

2009 年より PEI はマネージメント支援言語サービスユニット (ユニット L1) と言われる部署に、ATMP の開発推進を目的としたイノベーション・オフィス (Innovation Office) を設置している。イノベーション・オフィスは大学や臨床研究グループ、中小の企業および独立事業部門などの民間セクターを対象に、医療製品開発の非常に初期の研究段階 (製品分類、リスク分析の方法論、臨床試験前の相談) から国内製造承認、臨床試験申請や EMA への販売承認申請まで、ATMP の開発を包括的に支援することを目的としている。オフィス専属職員は 2009 年 12 月現在で 2 名。

イノベーション・オフィスの目的としては、1) 安全性・有効性評価を目的とした先進的な医療製品を開発するために規制の面から助言を行うこと (例えば相談に行くべき部署の紹介や書類の提出期限を教えるなど)、2) 品質や非臨床・臨床データに関する要件について科学的助言を行うこと (専門家 1 名あたりの手数料は 68 ユーロ/時間)、3) ドイツを拠点とした製薬企業に出来るだけ早期に医療製品の開発を支援すること、が挙げられている。また、イノベーション・オフィスの機能としては、1) 助言の一括窓口、2) 多方面の学問領域にわたる照会のコーディネート、3) 注意を要する助言に対する質問窓口、が挙げられており、ATMP を開発する者に対して問題の解決策をオールインワンで提供することが目標とされている。そのためには、さらなる支援を行うには EMA や、臨床試験のコーディネートセンター、医療品品質有効性研究所 (IQWiG)、ドイツ連邦ヘルスケア委員会 (GBA) との連携も視野に入れられている。

イノベーション・オフィスの行う規制の面からの助言は大きく分けて、1) 製品が ATMP として分類される手続きに関しての規制面からの助言、2) 申請手続きに関する助言 (国内での手続き・欧州向けの手続き)、3) さらに具体的な規則・ガイドラインに関する助言、に分類されている。また、科学的助言については、製品開発の非常に初期の研究段階、臨床試験申請の提出の段階や販売承認の段階などの各段階で行われ、国内臨床試験の前に事前に開発データをレビューし、臨床試験申請の準備を支援することも行う。申請ガイドとして ATMP に関する小冊子の作製や、様々な申請の鑄型となるような例の提示、開発者に対するフォローアップ・ワークショップの開催 (2010 年春開催予定) なども行う。

なお、イギリスとフランスも ATMP 開発に関して同様のイノベーション・オフィスを最近設置している。また、EMA にも新規医療製品開発の科学的側面・

規制面・法的側面についての非公式な相談窓口（内容非公開・無料）としてイノベーション・タスク・フォースが存在する。

(4) 研究開発支援

1) ドイツにおける再生医療・臨床試験の支援体制

① 再生医療支援センターとドイツ再生医療イニシアチブ

2006年、ドイツ教育・研究省（BMBF）は再生医療実用化推進のため、ベルリンとライプチヒにそれぞれベルリン再生医療センター（BCRT <http://bcrt.charite.de/>）、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 <http://www.trm.uni-leipzig.de/html/en/index.php>）を開設した。それぞれのセンターは2007年から2010年までの間に4千万ユーロ（約50億円）の資金を獲得し、研究者が構想した治療コンセプトおよび若手研究者に対し、研究費の配分を行っている。ベルリンは臨床研究を担当し、ライプチヒは前臨床試験および技術・モデル開発を担当している。これらのセンターが目指すのは、①実験結果を科学的に評価し、基礎科学の発見を臨床応用へ結び付けること、②トランスレーショナル研究を進めるために必要な理念と技術を持った研究者の養成、③「トランスレーショナル・ギャップ」（基礎と臨床をつなぐ前臨床試験等の段階における停滞・資金不足）の解消、④研究施設間での協力・実用化戦略の共有、⑤長期持続可能な研究費提供・産業育成、の5点である。BCRT および TRM-Leipzig の、より具体的な研究分担を図16に示す。また、これらのセンターと企業・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 <http://www.rmig.org/>)が組織されており、ドイツを再生医療実用化の拠点にするため、研究推進のあり方やトレーニング・若手育成、宣伝などのあり方に関する議論、規制面・技術面・倫理面における相談・支援、基礎研究の成果を臨床応用・製品化する道筋などに関して参加企業・団体・施設間で協力体制が取られている。ドイツ国内規制当局のPEIはRMIGのメンバーではないが、ワークショップ等での協力は行っている。

② 臨床試験連携センター・ネットワーク（KKS ネットワーク）

再生医療・細胞治療に限らず、先端医療の実用化には、臨床試験の支援体制の充実が重要な要素となる。臨床試験連携センター（KKS, Koordinierungszentren für Klinische Studien）は、大学における臨床試験全般を支援し、質の高い患者本位の臨床研究を促すための組織であり、教育・研究省（BMBF）からの資金提供の下、全国の大学に設置されている。KKSには様々

な専門家が属しておりその領域は、研究の計画およびデザイン、プロジェクトの管理およびコーディネーション、患者データ管理、モニタリング、研究補助、電子データの処理および管理、教育およびトレーニング等、多岐にわたる。情報技術（IT）、臨床薬理学、薬理遺伝学（薬物応答性の遺伝的差異）、ファーマコビジランス（有害反応監視）、創薬、医療経済学等の専門家を有している KKS もある。支援する臨床試験には研究目的のものも、企業が製品化を目的に開始するものも含まれており、多施設臨床試験を実施する際などには製薬企業・医療機器メーカーの連携先・窓口にもなっている。（古い統計ではあるが、2004年における各 KKS の年間予算は平均 100 万ユーロ（現在の為替換算で約 1 億 2 千万円）で、約 20 名の職員により一度に 27 件の臨床試験（うち 45% が企業主導の臨床試験）を並行して扱っていたという実績がある。）

また、大学・病院・企業の研究者に対して、地域レベル・全国レベルで幅広い支援を提供することを目的に、BMBF の資金の下、ドイツ国内 16 か所（3 か所の準メンバーを含む）の KKS によって臨床試験連携センター・ネットワーク（KKS ネットワーク、<http://www.kks-netzwerk.de/index.en.html>）が組織され、高い透明性を保ちながら患者本位の新薬開発・新規治療法開発を支援するための基盤として機能している。KKS ネットワーク全体の総職員数は約 500 名（2009 年現在）。ネットワークはプロジェクト単位で共同して活動（多施設臨床試験など）すると同時に、①品質マネジメント、②試験／患者データマネジメント、③教育・トレーニングの課題別にワーキンググループを構成し、臨床試験の質の向上を目指した KKS 間の統一基準作りを行っている。

2. 5章 仏国 AFSSAPS

(1) 規制等

1) 担当組織と規制概要

① AFSSAPS

フランス国内では保健製品衛生安全庁（AFSSAPS, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé）が規制を担当している。EUにおいては、すべてのATMPは製品毎の承認が必要で、ATMPの販売承認はEMAによる中央審査による。したがってATMPについては、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。

フランスの国民の保健衛生は、国家衛生安全委員会(DGS)を中心としたシステムを通じて確保することになっている。国家衛生安全委員会は厚生大臣を長とし、関連機関の長から構成され、その時々々の衛生上の問題の分析、リスク評価、危機への対処の決定等を行うと同時に、衛生システムの改善策に関する考え方をまとめ、諸機関の間で認識を共有すること任務とする。AFSSAPSは厚生大臣の責任の下に設置されている機関であり、国家保健安全委員会の一翼を担っている。AFSSAPSは1998年に制定されたヒト向け保健製品のモニタリングと管理に関する法律により設置が定められ、1999年より組織として稼働している。

AFSSAPSの第一の任務は、「保健製品」の審査、監視、監督である。ここでいう「保健製品」には医薬品および血液製剤、器官・組織および細胞、遺伝子治療および細胞治療製品、医療機器および体外診断機器、医薬品向け生物由来原料、化粧品および衛生用品が含まれる。そのほかの任務としては、科学的情報を収集・管理し、一般国民および専門家に対して公開すること、および保健製品の監視体制の確保と調整を行い、公衆衛生上のリスク発生時には警告を発することが挙げられる。

AFSSAPSはパリ郊外のサンドニにある本部とリヨンおよびモンペリエの研究所の計3か所の施設から成る。全体の専門職員数は約1千人で、のべ2千人以上の専門家が委員会やワークグループに参加している。2009年の予算は1億960万ユーロ（約134億円）である。

AFSSAPSの組織構成は図17の通り、この中で医薬品・生物製剤審査局（Medical and Biological Products Evaluation Directorate）にある生物製剤審査部（Biological Products Evaluation Department）がATMPを担当している。AFSSAPSでは内部の専門家による審査・評価の他に、外部専門家による審査・評価が行われている。外部専門家はAFSSAPS内の委員会、専門家グループ、およびワーキンググループに参加している（表4）。

表 4 AFSSAPS への外部専門家の参加

委員会	販売承認委員会 医薬品安全性監視委員会 麻薬・向精神薬委員会 医療機器安全監視委員会 化粧品委員会 薬局方委員会 医療製品宣伝規制・適正使用委員会 健康製品・健康機器・健康法宣伝管理委員会 遺伝子・細胞治療委員会 医療機器・体外診断薬委員会
調査会	臨床薬理学調査会 小児医学調査会 保健製品適正使用評価推進調査会
専門家グループ	生物医学研究関連専門家グループ (4グループ：医薬、医療機器、遺伝子治療、細胞治療) 医薬品ウイルス安全性専門家グループ 輸血用血液製品評価専門家グループ 殺虫剤等評価専門家グループ 化粧品専門家グループ 日焼け止め製品専門家グループ
ワーキンググループ	20グループ（化粧品他具体的なトピックに関連したもの）

②細胞・組織利用製品の分類

フランスにおける細胞治療の定義は、一定の加工をされた細胞（生きた体細胞）を診断・予防または治療の目的でヒトに投与することとされる。使用される細胞の起源としては自己由来、同種由来、異種由来のものが想定されている。細胞種別には例えば、1) 血液腫瘍や自己免疫疾患に使用する造血幹細胞、2) がん免疫療法・感染症・同種反応制御に使用する免疫担当細胞、3) 再生医療に使用する線維芽細胞・角質細胞・軟骨細胞・内皮細胞・筋芽細胞・間葉系幹細胞、4) 神経変性疾患治療用の神経細胞、ならびに 5) 肝細胞・ランゲルハンス島などの代謝機能のある細胞などが想定されている。

フランスにおいては、生細胞・生組織を利用した製品は 2 つの範疇に分類される。1 つは営利企業が工業的に製造する先端医療医薬品（ATMP, advanced

therapy medicinal product)、もうひとつは公的機関・非営利団体が非工業的に製造する細胞治療用調製細胞 (CTP, cell therapy preparation) である。なお、加工が施されない場合は「組織」として扱われる。ATMP であるためには製品中の細胞・組織が培養などの「本質的な加工 (substantial manipulation)」を施されていることが要件であるが、CTP であるためには加工の程度は問われない。CTP の例としては、自己造血幹細胞・前駆細胞、同種幹細胞・前駆細胞、T 細胞除去済同種造血幹細胞・前駆細胞、自己血管内皮前駆細胞などが挙げられる。また、CTP の製造は主にフランス血液機構 (EFS, Etablissement Francis du Sang) が行っており、その他には公立の大学病院や私立非営利病院、がん研究センターなどが製造を行っている。

ATMP の流通のためには EC (EMA) の販売承認取得が必要であり、CTP はフランス法 1996 に従って製造施設・製品に関する承認取得が必要である。ATMP のみならず、非営利団体が非工業的に製造する CTP の臨床試験を実施する際にも政府の承認が必要となる。なお、組織バンクが業務遂行するためには登録および AFSSAPS の認可が必要となる。移植用の骨髄を採取するための医療施設も認可が必要となる。

細胞・組織を利用した製品のフランスにおける承認に関する規制をまとめると表 5 のようになる。またフランスでの実際の細胞・組織を利用した製品の臨床試験の例は表 6 の通り多岐にわたっている。

表 5 フランスにおける再生医療・細胞治療用の細胞・組織利用製品の規制

営利企業が工業的に製造する先端医療医薬品 (ATMP) (体細胞治療医薬品 (sCTP) および組織工学製品 (TEP))	販売承認	<ul style="list-style-type: none"> ● EMA での中央審査 ● 医薬品安全性監視・リスクマネジメントシステム・トレーサビリティ ● 製造施設の承認 (AFSSAPS)
	臨床試験の承認	<ul style="list-style-type: none"> ● 倫理委員会 (CPP) と AFSSAPS による審査 ● バイオ医薬品安全性監視 ● 製造施設の承認 (AFSSAPS)
公的機関・非営利団体が非工業的に製造する細胞治療用調製細胞 (CTP)	国内実施承認	<ul style="list-style-type: none"> ● フランス独自の製品承認 (French Law 1996) ● バイオ医薬品安全性監視 ● 製造施設の承認 (AFSSAPS)
	臨床試験の承認	<ul style="list-style-type: none"> ● 倫理委員会 (CPP) と AFSSAPS による審査 ● バイオ医薬品安全性監視 ● 製造施設の承認 (AFSSAPS)

表6 フランスにおける細胞治療・再生医療の臨床試験の例

造血幹細胞	血液疾患：悪性リンパ腫、白血病 心筋形成術、下肢梗塞性疾患
免疫細胞（マクロファージ、樹状細胞、デキソゾーム、T細胞）	各種の癌や感染症への免疫療法
軟骨細胞	関節軟骨損傷
表皮細胞・繊維芽細胞	梗塞性潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍、熱傷
神経細胞	パーキンソン病、ハンチントン病
筋細胞	重度心筋梗塞治療
膵臓細胞	糖尿病

③ AFSSAPS 生物製剤審査部の対象

AFSSAPS の生物製剤審査部の構成を図 18 に示す。生物製剤審査部が対象とするものとしては以下のものが挙げられる。

- 1) 生物薬品（組み換えタンパク質、血液製剤、抗血清、ワクチン、アレルゲン、その他の生物由来医薬品等（ヘパリンなど））の品質関連事項
- 2) ATMP の臨床試験における品質・安全性・有効性関連事項
- 3) 非営利団体によって製造される細胞治療用調製細胞（CTP）、および付随的製品（後述）の品質・有効性・安全性関連事項
- 4) 不安定血液製品（輸血に使用される赤血球、血小板、顆粒球等）の品質・有効性・安全性関連事項
- 5) ウイルス安全性（AFSSAPS の管轄下にあるすべての製品が対象）

生物製剤審査部はこれらの製品の分類に基づき細分化されている。上記 1) の生物薬品については、8.5 人体制、上記 2) および 3) については 7 人体制（このうちバイオ医薬品安全監視（後述）担当者が 1 名）、4) については 7 人体制（このうち血液安全性監視（後述）担当者が 5 名）、5) については 4.5 人体制となっている。

④ AFSSAPS 生物製剤審査部の業務

上記の製品について、生物製剤審査部は以下のような活動を行う。

- 1) 書面評価
 - ① 臨床試験、販売承認（国内審査、中央審査、相互認証といった様式に関わらずに関与）
 - ② 科学的ガイダンス（国内申請者向けおよび EMA を通じて）

- 2) 欧州のネットワークとの共同による監視（血液安全性監視、バイオ医薬品安全監視）
- 3) 国内申請者向けおよび EMA を通じた科学面でのアドバイスと規制面でのアドバイス
- 4) 革新的製品（ATMP や細胞治療製剤など）の開発の支援
- 5) 製品に影響する新興感染性因子（SARS、デング熱、チクングニヤ熱、西ナイル熱ウイルス）の科学的調査、および新興感染性因子に関する主要な公衆衛生面での意見についての科学的報告（例えばクロイツフェルトヤコブ病に関する基準の更新など）
- 6) 規制の枠組みへの積極的関与

生物製剤審査部の活動は国内だけでなく、EMA の各種ワーキングパーティ（生物製剤 WP、先進医療委員会(CAT)、遺伝子治療 WP、細胞治療 WP）への参加、EC でのディレクティブおよびレギュレーション等の作成、および ICH 等国际的な場での活動を行っている。（ディレクティブ（Directive）とは、EU 加盟国が趣旨・目的を考慮し、所定の期間内に国内法を整備する必要がある「指令」、レギュレーション（Regulation）とは、各加盟国の法令を統一するために制定され、加盟国内で直接、適用される「規制」のことを指す。）

(2) 臨床試験制度

1) IMPD（医療製品試験申請書）審査

フランスでは、ATMP であるか CTP であるかに拘わらず、反復使用を意図する場合には IMPD（医療製品試験申請書、Investigational Medicinal Product Dossier）の審査・承認を受け、臨床試験を実施しなければならない。IMPD は、地域の倫理委員会（CPP）からの承認を得ると同時に、AFSSAPS で 1) 製造施設、2) 品質データ、3) 非臨床試験データ、4) 臨床試験プロトコールに関する審査を受け、承認を受けなければならない。なお、審査の基準には ATMP か CTP か、または営利企業か公的機関・非営利団体か、という製品・申請者の属性による区別はない。すなわち、いずれの場合も GMP、GLP、GCP 準拠が重要とされる。

ATMP および CTP の IMPD については、AFSSAPS 生物製剤審査部は独自に審査すると同時に AFSSAPS 内外の専門家グループ（約 20 名、会議は 1 ヶ月に 1 度開催）に意見を求め、これと生物製剤審査部の意見と合わせて AFSSAPS 所長が判断を下す。申請があつてから地域の倫理委員会（CPP）が結論を出すまでの期間、および AFSSAPS 所長が判断を下すまでの期間はそれぞれ 35 日以

内、90日以内（差し戻しがある場合は180日以内）である。

IMPDに必要な品質データとしては、出発原料その他の原材料、製造／調製工程・ウイルス安全性・最終製品の品質管理が求められ、非臨床データとしてはProof-of-concept（作用機序、実現可能性、安全性）が必要となる。また、臨床試験プロトコールに加えて関連する過去の臨床試験データも求められる。

細胞治療の臨床試験の実績（1996年以降）は表7の通り。フランスでは、1996年から260件の治験が申請されており、その8割は病院などの公的機関から出されたものであり、いわゆる癌治療におけるミニ移植などが含まれる。また約半数が造血幹細胞を用いた治療である。

表7 再生医療・細胞治療の臨床試験の概要（1996年～2009年）

臨床試験数	260件 (2008年だけで27件の新規申請と46件の修正申請)
申請者	80% 公的機関（病院） 20% その他：製薬企業およびバイオテクノロジー企業
細胞のタイプ	45% 造血幹細胞 60% 血液細胞 70% 自己由来細胞

(3) 事前相談・AFSSAPSによるその他の審査

1) AFSSAPSの相談制度

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。相談相手はAFSSAPS内の審査員および関連分野の外部専門家が選ばれ、大きく分ければ、

- 1) 生物学的な質問（バイオアッセイ、特性など）
- 2) 製造工程
- 3) 品質管理
- 4) ウイルス安全性
- 5) 臨床試験プロトコール（除外・選択基準、一次・二次エンドポイント）

などが議論される。特に、細胞・組織を利用した製品に関しての相談として多いのは、

- 1) 製品の分類（医療機器か医薬品かATMPか）

- 2) 品質（製造工程とその開発・評価についての質問が多い）
- 3) 細胞の起源によるウイルス安全性の差*（自己由来、同種由来、異種由来）
- 4) 前臨床開発（製品やその構成要素の試験を実施する際の適切な動物モデル）
- 5) 臨床試験（プロトコール、エンドポイント）

が挙げられる。AFSSAPS では月に数回の割合で相談がある。

なお、相談は無料で行われている。

*注：自己由来、同種由来の差については、EMA(EMA)のガイドライン CPMP/BWP/41450/98 を参照。

2) 組織利用製品の審査

① 申請審査等

フランスでは営利企業が製造する ATMP であれ公的機関・非営利団体が製造する CTP であれ、臨床試験が終了し結論が得られ、かつ製品および製造工程がしっかりと確立した段階で製造・販売ないし使用に関し、EMA あるいは AFSSAPS の承認が必要となる。営利企業が製造する ATMP の販売承認は、Directive 2001/83/EC、2003/63/EC、および Regulation 1394/2007/EC に従い、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 生物製剤審査部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を行っている。一方、公的機関・非営利団体が製造する CTP については、Directive 2004/23/EC、2006/17/EC、および 2006/86/EC に従い、品目毎に AFSSAPS 生物製剤審査部が製造施設・使用等の審査を行い、承認の可否を判断している。CTP は、臨床試験、製品、製造施設の全てが国内だけの承認である。さらに、これらの製品では、医薬品安全性監視 (pharmacovigilance (後述)) に代わって、バイオ医薬品安全性監視 (biovigilance (後述)) が患者のフォローアップを含めて実施されている。

なお、輸血用血液製品（輸血に使用される赤血球、血小板、顆粒球等）については、Directive 2002/98/EC に従った国内法規に基づき、AFSSAPS 生物製剤審査部が承認申請の審査を行っている。

② 付随的製品 (Ancillary Products)

臓器、細胞、組織または胚の加工（人工授精を含む）、貯蔵、輸送時にこれらと接触する製品は付随的製品と呼ばれる (Art L.1261-1)。例えば培地や増殖因子もこれに該当する。フランスでは 1998 年の法律 (n°98-535) により保健製品とみなされており、販売承認が必要であり、製造時には GMP 準拠が必要である。

医薬品・医療機器またはフランスにおける付随的治療製品 (PTA, Produits

Thérapeutiques Anneses) としての薬事承認を受けた製品は ATMP ないし CTP の付随的製品として使用可能である。そうでない製品については、欧州薬局方（あるいは他の薬局方）条文に従うと同時にウイルス安全性要件を満たさなければならない。対応する薬局方条文が存在しない場合には、品質およびウイルス安全性を保証するために必要十分な情報（製造工程、恒常性、品質管理、保存等）を IMPD に盛り込まなければならない。

③ ウイルス安全性の考え方

他の諸国と同様にフランスでも、細胞・組織利用製品(ATMP および CTP)の安全性で最も重要なのはウイルス等の感染性因子に対する安全性確保とされている。一般に医薬品等のウイルス安全性には3つの因子、すなわち：

- 1) 出発原料および他の原材料（付随的製品）
- 2) 製造工程におけるウイルスの除去／不活性化効率
- 3) 製造工程におけるウイルス学的管理（混入防止等）

があり、製品のタイプにより各因子の重みづけが異なってくる。ATMP および CTP の場合には、2)に挙げられた「ウイルスの除去／不活性化効率」が著しく困難であり、1)に関係するドナー選択、付随的製品の適格性および 3)の工程管理が重視される。この点も他の諸国と同様である。ただし、ドナー選択における実施すべきウイルス試験等ではいくつか異なる要求が出されている。たとえば、試験すべきウイルスとしてはパルボウイルス B19 が記載されていないが、その理由として多くの成人がウイルス抗体を持っていることなどが挙げられている。また、ウイルスの血清学的検査に加えて核酸増幅検査（NAT）の実施を必ずしも求めてはいない。

一方、我が国では、自己由来の製品については必ずしもウイルス試験を求めるわけではないが、フランスでは、加工或いは長期保存する場合には、同種と同様のウイルス適格性に関する試験を実施するように求めている。これは、保存や製造工程でのクロスコンタミネーション等を考慮しての規制である。

また、最終製品での感染性因子の否定試験について、結果が得られるまで時間を要し、多くの場合に投与後に結果が得られることになる。PCR 等のより迅速な方法の活用も考えられるが、試験法のバリデーションが必要となる。このような新たな試験法の採用に関しては、EMA のガイドライン CHMP/410869/2006（および CPMP/BWP/268/95）に注意点が示されている。