

平成24年度中小企業支援調査
(再生医療の産業化に資する諸外国の制度比較
に関する調査)
報告書

平成25年2月

委託元 経済産業省

委託先 株式会社三菱化学テクノリサーチ

目 次

要旨	1
第1章 調査の概要	7
1. 調査の名称	7
2. 事業目的	7
3. 事業内容及び実施方法など	7
第2章 国内外の再生医療製品の実用化等の現状	9
第1節 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況	9
1. 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の概要	9
2. 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の詳細	10
第2節 各国の再生医療に関する医療事故の状況	43
第3章 日本	44
第1節 再生医療製品の規制制度の概要	44
1. 医薬品等に関わる法体系の概要	44
2. 再生医療製品の法的な取り扱い	44
第2節 承認までのプロセス	46
1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等	47
2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等	47
3. 製造に関する規制・ガイドライン等	48
4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等	51
5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等	53
第3節 公的機関による相談制度等	54
第4節 規制当局の審査体制	60
第5節 医療保険制度等	60
1. 医療保険制度	60
2. 医薬品の保険償還	60
第6節 学会・産業界等の支援体制	61
第4章 米国	64
第1節 再生医療製品の規制制度の概要	64
1. 医薬品等に関わる法体系の概要	64
2. 再生医療製品の法的な取り扱い	65
第2節 承認までのプロセス	68
1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等	69
2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等	71
3. 製造に関する規制・ガイドライン等	73
4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等	79
5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等	84
第3節 公的機関による相談制度等	87
第4節 規制当局の審査体制	89
第5節 医療保険制度等	90
1. 医療保険制度	90

2.	医薬品の保険償還	91
第6節	学会・産業界等の支援体制	91
1.	連邦政府レベルの連携	91
2.	州政府レベルでの支援	93
3.	その他	93
第5章	欧州	95
第1節	再生医療製品の規制制度の概要	95
1.	医薬品に関わる法体系の概要	95
2.	再生医療製品の法的取り扱い	97
第2節	承認までのプロセス	99
1.	非臨床に関する規制・ガイドライン等	100
2.	臨床試験に関する規制・ガイドライン等	100
3.	製造に関する規制・ガイドライン等	109
4.	販売承認に関する規制・ガイドライン等	111
5.	市販後の調査に関する規制・ガイドライン等	116
第3節	公的機関による相談制度等	117
1.	EMA	117
2.	イギリス	120
3.	ドイツ	121
4.	フランス	121
第4節	規制当局の審査体制	122
第5節	医療保険制度等	123
1.	イギリスの医療保険制度等	123
2.	ドイツの医療保険制度等	124
3.	フランスの医療保険制度等	125
第6節	学会・産業界等の支援体制	127
1.	欧州レベルの支援	127
2.	各国レベルでの支援	127
第6章	中国	131
第1節	再生医療製品の規制制度の概要	131
1.	医薬品に関わる法体系の概要	131
2.	再生医療製品の法的な取り扱い	131
第2節	承認までのプロセス	132
1.	非臨床に関する規制・ガイドライン等	132
2.	臨床試験に関する規制・ガイドライン等	132
3.	製造に関する規制・ガイドライン等	134
4.	販売承認に関する規制・ガイドライン等	134
5.	市販後の調査に関する規制・ガイドライン等	134
第3節	公的機関による相談制度等	134
第4節	規制当局の審査体制	134
第5節	医療保険制度等	135

1. 医療保険制度.....	135
2. 医薬品の保険償還.....	136
第6節 学会・産業界等の支援体制.....	137
第7章 韓国.....	138
第1節 再生医療製品の規制制度の概要.....	138
1. 医薬品に関わる法体系の概要.....	138
2. 再生医療製品の法的な取り扱い.....	138
第2節 承認までのプロセス.....	138
1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等.....	138
2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等.....	139
3. 製造に関する規制・ガイドライン等.....	140
4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等.....	140
5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等.....	145
第3節 公的機関による相談制度等.....	145
第4節 規制当局の審査体制.....	145
第5節 医療保険制度等.....	146
1. 医療保険制度.....	146
2. 医薬品の保険償還.....	146
第6節 学会・産業界等の支援体制.....	146
第8章 その他.....	149
第1節 再生医療の標準化の動向.....	149
1. 日本の標準化戦略.....	149
2. 再生医療に関連する標準化の国際動向.....	149
第2節 現地調査.....	155
1. 韓国.....	155
2. 欧米.....	164

要旨

本調査では、国内外の再生医療製品の実用化等の現状や、各国における再生医療製品の規制制度の概要・基本体系、承認までのプロセス、CPC（細胞加工施設）等の製造施設に関する規制等について、整理・比較検討を行った。

再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の概要を、上市あるいは治験が行われている国・地域ごとにまとめた。

表 再生医療・細胞治療製品の各国・地域における上市及び臨床開発状況（2013.02.06時点）

	日本	米国	欧州	韓国	その他	合計
phase 1	0	24	8	9	5	46
phase 1/2	2	23	20	15	14	74
phase 2	1	40	14	4	16	75
phase 2/3	1	3	2	1	0	7
phase 3	0	20	13	4	12	49
小計	4	110	57	33	47	251
上市	2	11	14	18	3	48
合計	6	121	71	51	50	299

Phase：当該の phase の臨床試験の開始が既に承認されている、当該の phase の臨床試験を現在行なっている、あるいは当該の phase の臨床試験は既に終了しているが次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。

上市：各国・地域における薬事承認され現在流通している細胞を利用した医薬品・医療機器を指すほか、米国における Humanitarian Device Exemption 制度による承認製品、minimally manipulated かつ homologous use 等で薬事承認ではなく製品リスト届出の対象製品（361HCT/Ps）でも単なる組織移植片を除くものも含む。承認製品であっても、臍帯血バンク製品は除外した。また欧州において中央審査制度導入前に各国にて承認された製品も含んでいるため、現在では流通していない製品もあり得る。韓国において、phase 3 を行なわずに phase 2 の成果で品目許可を得て、その後、phase 3 を行なっている（計画している）ものも含む。

世界全体では約 50 品目が承認されており、米国で 11 品目、欧州で 14 品目、韓国で 18 品目、日本では 2 品目と大きく後れをとっている。また臨床開発は世界全体で 251 件が実施されており、そのうち米国で行なわれているものが約半分（44%）を占めている。欧州が約 23%、韓国が約 13%でそれに次ぎ、日本は 1%強で実施数が少ない。Phase 別では phase 1～2 が約 78% を占めているが、phase 3 も約 20%ある。

各国の再生医療に関する医療事故発生の状況を調べたところ、見いだされた事例はいずれも美容整形・自由診療の細胞治療に関するもので、各国・地域の規制当局の臨床試験承認あるいは販売承認を得た再生医療製品については、当該の事例は見出せなかった。

国内外の再生医療製品の承認審査制度等については、日本、米国、欧州、中国、韓国について表にまとめる。

	日本	米国	欧州 (EU)
再生医療製品の法的取り扱い	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品又は医療機器 ・これまで承認された2品目(培養皮膚、培養軟骨細胞)はいずれも医療機器扱い ・再生医療を独立したジャンルにすべく薬事法改正予定 ・薬事法に基づき、治験を行い、製造販売承認を得る 	<ul style="list-style-type: none"> ・Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products (HCT/Ps)として定義(21CFR1271) ・最小限の加工がされたもの[minimally manipulated]、相同性使用[homologous use]等の条件を満たせば、PHS Act第361項及び21CFR1271により規制(事業者登録と当該HCT/Pリストの提出) ・それ以外は医薬品、医療機器あるいは生物学的製剤として、FD&C Act、PHS Act351項及びCFR Title 21 Chapter IIによる規制を受ける ・製品の薬効の主体が細胞であればBiologics 	<ul style="list-style-type: none"> ・生きた細胞(自家、他家、異種)を含み、かつ実質的な加工(substantial manipulation)がなされているか又は非相対的使用(non-homologous use)の場合はAdvanced Therapy Medicinal Products (ATMP)「医薬品」として規制(体細胞治療製品、組織工学製品など)
規制官庁	<ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働省 ・医薬品医療機器総合機構(PMDA) 	Food and Drug Administration (FDA)	European Medicines Agency (EMA)
審査機関と審査体制	<ul style="list-style-type: none"> ・PMDAの再生医療製品等審査部 ・PMDA全体で約680名、うち審査部門約440名(2012.04.01時点) ・薬学、医学、生物統計学などの専門性が求められるが、特定の資格はない 	<ul style="list-style-type: none"> ・FDA Biologicsと判断された場合: CBER ・医療機器と判断された場合: CDRH ・FDA全体で約14,650名、うちCBERが約1,100名(2013会計年度) ・薬学、医学、生物統計学などの専門性が求められるが、特定の資格はない 	<ul style="list-style-type: none"> ・EMA全体で約740名(2012会計年度) ・薬学、医学、生物統計学などの専門性が求められるが、特定の資格はない
承認までのプロセス 1. 非臨床	安全性に関する非臨床試験については施設の構造設備及び運営管理ともGLPが適用される(GLP省令)	安全性試験はGLP(21CFR58)遵守が必要	GLP(Directive 2004/10/EC)
承認までのプロセス 2. 臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ・GCPに沿った実施 ・再生医療製品に関する従来の確認申請は薬事戦略相談に変更 	<ul style="list-style-type: none"> ・investigational new drugを用いた全ての臨床試験はFDAへのIND申請・承認が必要(21CFR312) ・informed consentの取得とIRBの審査承認が必要(21CFR50、21CFR56) 	<ul style="list-style-type: none"> ・investigational medicinal productを用いた全ての臨床試験は、各国規制当局及び倫理委員会の審査・承認が必要(Directive 2001/20/EC Article 9) ・全ての臨床試験はGCPに則り行われなければならない(同Article 1) ・再生医療関連: ATMPに関するGCPガイドライン等
承認までのプロセス 3. 製造	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造には区分ごとの製造業許可が必要(薬事法、薬事法施行規則) ・製造に関してはGMP遵守(医薬品GMP省令)、治験薬の製造に関しては治験薬GMPが適用される(治験薬GMP通知) ・再生医療製品に関しては各種の自己・同種通知等が上乗せで適用される ・CPCに関する特設の施設要件等はなし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造はcGMP(21CFR210/211)遵守が必要 ・治験薬についてはphase 1のみphase 1 cGMPが適用(phase 1 cGMPガイダンス) ・再生医療製品(HCT/Ps)の製造には、さらにcGTP(21CFR1271)が上乗せ ・CPCに関する特設の施設要件等はなし ・州レベルで製造業許可の取得を求めているところあり(ex.カリフォルニア州、特定品目毎ではなくカテゴリー別) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト組織及び細胞の採取、加工に関する品質と安全性の基準: GTP(DIRECTIVE 2004/23/EC) ・製造に関してはGMP(Directive 2003/94/EC)とGMPガイダンス(EudraLex Vol.4)、治験薬(Investigational Medicinal Product)にもGMPが適用される(ATMPに特化したGMPはまだ発行されていない) ・ヒト細胞をベースとする医薬品の製造と品質管理に関するガイドライン ・CPCの施設要件等に関する規制は特になし
承認までのプロセス 4. 販売承認	医薬品の製造販売には、品目毎の製造販売承認を得た上で、製造販売業の許可が必要(薬事法、薬事法施行規則)	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の流通にはFDAの販売承認が必要(FD&C Act、PHS Act) ・351 HCT/PはFDAによる審査・承認を得て販売、361HCT/PはFDAへの届出、製品リスト提出による販売 	EU域内でのATMPの販売はEMAの中央承認が必要(DIRECTIVE 2003/63/EC、REGULATION(EC) 726/2004、REGULATION(EC) 1394/2007)
早期承認等	希少疾病用医薬品・医療機器の指定を受けることにより、PMDAによる優先的な治験相談・審査の実施を受けることが可能	通常の承認プロセスによらないものとして、Fast Track、Accelerated Approval、Priority Review等の制度がある	通常の承認プロセスによらないものとして、Conditional Marketing Authorization、Approval under Exceptional Circumstancesの規定有り
未承認医薬品へのアクセス等	compassionate use制度の導入は検討されているが、公式な制度無し	個人〜コホートを対象として、重篤な疾患で代替治療がない場合などに未承認医薬品へのアクセスを可能にするexpanded access制度あり(21CFR312 Subpart 1)	<ul style="list-style-type: none"> ・Compassionate Use 患者指名型(DIRECTIVE 2001/83/EC)、患者コホート型(REGULATION EC/726/2004)で未承認薬を提供するスキーム ・ATMPを対象とするHospital Exemption (REGULATION (EC) 1394/2007) ・患者指名型で同一国内での製造と使用 ・このほか、条件付承認(REGULATION (EC) 507/2006)など
承認までのプロセス 5. 市販後	製造販売後の安全管理(GVP)と製造販売後調査(GPSP)が必要	<ul style="list-style-type: none"> 副作用等報告を義務付けたPMS、PMC、PMR等の制度有り ・HCT/Psに関わる有害反応報告は強制的 	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品安全性情報監視(pharmacovigilance: REGULATION 1235/2010、DIRECTIVE 2010/84、REGULATION 520/2012) ・ATMPには上乗せあり(REGULATION (EC) 1394/2007)

欧州各国	中国	韓国
	<ul style="list-style-type: none"> ・「薬品管理法」、「薬品管理法実施条例」、「薬品登録管理弁法」には特に再生医療製品に関する規定なし ・自家幹細胞／同種幹細胞／組織・細胞移植治療技術は第三類医療技術に分類(医療技術臨床応用管理方法通知 附則) 	<p>細胞治療剤: 生きている自家、同種、異種細胞を体外で培養、増殖あるいは選別等の物理的、化学的、生物学的方法で操作して製造する医薬品。ただし、医療機関内で、医師が自家又は同種細胞を当該手術あるいは処置過程で安全性に問題がない最小限の操作(生物学的特性が維持される範囲内での単純分離、洗浄、冷凍、解凍等)のみを行う場合は、除外する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・細胞治療剤は生物製剤等(医薬品)として薬事法体系で規制される
イギリス: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ドイツ: Paul Ehrlich Institut (PEI) フランス: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生部 ・国家食品薬品監督管理局 (State Food and Drug Administration: SFDA) 	食品医薬品安全庁 (Korea Food and Drug Administration: KFDA)
MHRA (イギリス) ・全体で約900名 (2011/2012) PEI (ドイツ) ・全体で700名以上 ANSM (フランス) ・全体で約1,000名 (2011.12末)	SFDA ・審査官数120名 (2008年)	KFDA ・審査官数不明
	安全性評価試験はGLP準拠(薬品管理法第30条、薬品管理法実施条例第28条等)	安全性と有効性に関する非臨床試験はSFDAの指定する特定機関で実施(薬事法第34条の3)
各国はDirective 2001/20/ECをそれぞれ法制化、イギリスではMHRA、ドイツではPEI、フランスではANSMが審査・承認を行う	<ul style="list-style-type: none"> ・SFDAの認可取得かつGCP準拠(薬品登録管理弁法第30条等) ・自家幹細胞／同種幹細胞／組織・細胞移植治療技術は、臨床応用前に衛生部による臨床試験の安全性・有効性・倫理審査を受けなければならない(医療技術臨床応用管理方法通知 第14条) ・第三類医療技術の臨床試験実施機関は、臨床試験実施能力に関する技術審査を受けなければならない(同15条、21条) 	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の臨床試験はSFDAの承認を得て、SFDAの指定する臨床試験実施機関で実施(薬事法第34条、薬事法施行規則第32条) ・臨床試験はGCP(薬事法施行規則別表3-2)遵守(薬事法施行規則第32条)
<ul style="list-style-type: none"> ・組織及び細胞の採取、加工に関わるtissue establishmentは各国規制当局の承認が必要 ・医薬品(治験薬含む)の製造は各国の承認機関の製造承認が必要 例えばイギリスでは ・治験薬の製造はMHRAの承認(製造業者許可)が必要(Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004) ・製造業者承認は特定品目毎ではなくカテゴリー別 	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造はGMPの遵守が必要(薬品管理法第9条) ・治験薬はGMP適合施設でGMPに準拠して製造(薬品登録管理弁法第35条) 	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造はKFDAの製造業許可が必要(薬事法第31条) ・臨床試験薬はGMP(薬事法施行規則別表2及び別表3)に則り製造(薬事法施行規則第32条) ・細胞治療剤に関するGMPガイドライン
	医薬品の製造販売には生産許可証が必要(薬品管理法)	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造販売には製造業許可と品目毎の許可が必要(薬事法第31条) ・細胞治療剤の性質により品目許可申請に必要な資料が免除される、自家軟骨細胞・自家皮膚細胞はphase 3の成績を市販後に提出することが可能(生物学的製剤等の品目許可・審査規定)
	通常の承認審査によらない「特殊な承認審査」に関する規定有り(薬品登録管理弁法)	迅速審査の規定有り(生物学的製剤等の品目許可・審査規定)
イギリスでは2001/83/ECをSpecialsとして実施、Hospital Exemptionも採用	希少疾患の治療薬等を対象にした「特殊な承認審査」の規定有り(薬品登録管理弁法第45条)	<ul style="list-style-type: none"> ・希少疾患に関してはKorea Orphan Drug Centerが未承認薬を輸入可能 ・Treatment IND(患者コホート型)、Emergency Use IND(患者指名型)のIND制度有り
	モニタリング期間の設定(薬品登録管理弁法第66条)、副作用の報告(同68条)	市販後安全管理業務の実施(薬事法第37条の3)

	日本	米国	欧州 (EU)
審査機関による相談制度等	<ul style="list-style-type: none"> ・PMDAによる医薬品、医療機器の臨床試験～承認に至るまでの各種相談制度あり ・再生医療に関係するものとしては、従来の「確認申請」に代わる「薬事戦略相談」(有料、アカデミア、ベンチャー企業に対する減額措置[90%減額]あり) 	<ul style="list-style-type: none"> ・FDAによるType A (special protocol assessment等)、B (pre-IND、pre-NDA等)、C (A、B以外)の相談制度 ・いずれも無料 	<ul style="list-style-type: none"> ・EMAによるScientific Advice、オーファン医薬に対するProtocol Assistance ・相談の錯綜性により約400万円～800万円(フォローアップはその半額) ・ATMPに関する相談は65%割引 (SMEsであれば90%割引) ・そのほか、小児用医薬、オーファン医薬、SMEsによる減免措置あり
医療保険制度等	社会保険の仕組みの下、国民皆保険	米国民の約64%が民間医療保険に加入して、公的医療保障制度[高齢者、身体障害者、低所得者等]がカバーするのは約30%、無保険者も約17%、オバマ政権は国民に医療保険への加入義務を課している。	EU全域に共通する医療保険制度はなく、各国の制度がある。
薬価制度	公定価格(中医協における評価・了承を経て、厚生労働省が決定、薬価基準記載となる)	自由価格(民間、公的保険者が製薬企業と価格交渉を行う)	同上
学会・産業界等の支援体制	<ul style="list-style-type: none"> ・日本再生医療学会、再生医療イノベーションフォーラムの取り組み等 	<ul style="list-style-type: none"> ・州政府レベルでの研究振興策 ・再生医療の進展を支援する民間団体等が活動 	<ul style="list-style-type: none"> ・Framework Programmeによる財政支援 ・多国間臨床試験の推進 等

欧州各国	中国	韓国
<p>イギリス ・MHRAによるScientific Advice ・約30万円～60万円、小児用医薬は無料</p> <p>ドイツ ・PEIのInnovation OfficeによるScientific Advice ・約26万円～220万円(減免措置等不明)</p> <p>フランス ・ANSMによりScientific Advice ・先進医療、中小企業が優先(無料)</p>	<p>SFDAのCenter for Drug Evaluationでpre-IND、end-of-phase 2、pre-NDA等の相談受付け、CDEから相談を指定するケースもあり(相談は無料)</p>	<p>・事前相談制度(薬事法第35条の2、無料もしくは低額) ・薬品開発支援センターによる無料相談</p>
<p>イギリス National Health Service制度に基づき、原則として医療サービスは全国民に無料で提供される</p> <p>ドイツ 全ての国民は2009年1月から公的医療保険あるいは民間医療保険のいずれかに加入する義務、国民の約9割が公的医療保険に加入</p> <p>フランス 日本と類似の国民皆保険</p>	<p>2020年に全ての国民を公的医療保険でカバーする「全民医療保障(国民皆保険)」を目指している</p>	<p>社会保険制度による国民皆保険</p>
<p>イギリス: 自由価格 ドイツ: 自由薬価 フランス: 公定価格</p>	<p>公定価格/自由価格</p>	<p>公定価格(positive list system)</p>
<p>イギリス: 再生医療ロードマップ、臨床研究ネットワークなど ドイツ: Regenerative Medicine Initiative Germany フランス: 臨床試験支援(GIP CeNGEPS)</p>	<p>政府による重点項目への指定</p>	<p>・政府による重点項目化 ・地域臨床試験センターによる臨床試験の支援</p>

再生医療の標準化の動向に関しては国際標準化機構（ISO）及び米国材料試験協会（ASTM International）について調査を行った。ISOにおいては、TC150（外科用体内埋没材）、TC194（医用・歯科用材料及び機器の生物学的評価）、TC198（ヘルスケア製品の滅菌）、TC210（医療用具の品質管理と関連する一般事項）などが再生医療に関係する。特にTC150では、組織工学製品を対象とした分科委員会（SC7 Tissue-engineered medical products）が存在し、日本が幹事国を務めている。

またASTMでは、Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devicesの中に組織工学医療製品（TEMPs）関連の分科委員会を設置し、再生医療材料や技術評価手法の標準化を積極的に進めている。

諸外国の制度に関連して、米国及び欧州（イギリス、ベルギー、ドイツ）、韓国に赴き、再生医療関連企業、規制当局等を対象に現地ヒアリングを実施した。

第1章 調査の概要

1. 調査の名称

平成24年度中小企業支援調査(再生医療の産業化に資する諸外国の制度比較に関する調査)

2. 事業目的

これまで治療不可能であった疾患の根本治療が可能になると期待される再生医療は、国民の健康増進や、医療費の削減を通じた社会保障費の軽減に大きく寄与するのみならず、産業の観点からも、再生医療による治療を受ける患者の増大に伴い、2030年には国内市場が2012年の100倍以上の約1兆円まで急速に拡大すると見込まれている。

一方、我が国はiPS細胞等の基礎研究レベルでは世界のトップを競っているものの、再生医療製品が実用化された数は欧米や韓国と比べ著しく少なく、再生医療の実用化・産業化に向けた取組みが課題として挙げられる。再生医療の迅速な実用化を図るためには、基礎研究から実用化、周辺技術開発まで、関係府省が連携して一貫した支援を行うことが必要であるとともに、医薬品とは異なる再生医療の特性を踏まえた規制・運用のあり方についても検討が必要である。

そのため、本調査では、国内外の再生医療製品の実用化等の現状や、各国における再生医療製品の規制制度の概要・基本体系、承認までのプロセス、CPC(細胞加工施設)等の製造施設に関する規制等について、整理・比較検討を行う。

3. 事業内容及び実施方法など

(1) 調査内容

① 国内外の再生医療製品の実用化等の現状

・再生医療製品の日本、米国、欧州、韓国、その他の国における承認状況及び開発状況
→日本、米国、欧州、韓国、その他の国で既に承認されている、あるいは開発途中の再生医療製品に関して、可能な範囲で用いられる細胞の種類(自家・他家)、製品の種類別(皮膚、軟骨、骨等)、治療疾患別(重症火傷、軟骨欠損等)、開発企業別に整理する。

・上記の承認製品及び開発中製品について、治験や製造販売に関する手続きに要した期間
→それぞれの再生医療製品について、治験申請、治験開始、治験終了、製造販売承認申請、製造販売承認、医療保険適用がなされた日を、可能な範囲で調査する。

・各国の再生医療に関する医療事故の状況
→主として再生医療ツーリズムで医師が医療行為として実施している再生医療・細胞治療に関して、国内外の医療事故発生事例について調査を行うとともに、承認を得た再生医療製品に関しても、そのような情報がないかどうか精査する。

② 国内外の再生医療製品の承認審査制度

日本、米国、欧州、韓国、その他各国における以下の項目についての調査及び分析を行う。

- ・再生医療製品の規制制度の概要（基本体系）
- ・承認までのプロセス（医薬品や医療機器とは異なる点も明らかにする。）
- ・製造施設に関する規制（CPC（細胞加工施設）の規制を含む。）
- ・公的機関による相談制度について（助言内容、手数料等）
- ・規制当局の審査体制（審査員の数、専門性、資格制度の有無等）
- ・学界や産業界の支援体制

等

③ 再生医療に関連する標準化の動向調査

再生医療の産業化には、再生医療に用いる細胞の取得・作製・培養・保存から、細胞の操作（分化・誘導等）、製剤化、投与に至る、細胞が再生医療製品化されるまでの様々な工程で必要とされる技術に関して、細胞の安全性、品質、性能を確保するために、これらの手法の標準化が求められる。またこれらの操作に使用する機器、細胞加工施設（CPC）などハード面での標準化も再生医療の産業化において重要な要素となってくる。そのために、上記の再生医療に関連する標準化について国内外の動向を調査する。

（2）実施方法

再生医療製品に関する規制制度、承認までのプロセスをそれに関する法・規制・指針・ガイドラインから体系的にまとめるとともに、それに関連する機関とその概要、運用状況等を調査する。さらに関連する学界や産業界の再生医療製品に対する取り組みについて調査を行う。これらの情報は、文献、インターネット等の公開情報及び国外の規制当局、再生医療関係の学界及び産業界からのヒアリング調査により収集する。米国、欧州、韓国については現地調査を実施する。

第2章 国内外の再生医療製品の実用化等の現状

第1節 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況

再生医療製品を開発している企業を各種ニュース、論文等から収集し、当該企業のプレスリリース、開発パイプラインのウェブページから実用化等の現状を調査した。さらに米国を中心とした197か国、126,520件以上の臨床試験情報を収録した米国 National Institutes of Health の提供するデータベース ClinicalTrials.gov¹、欧州域を中心とした18,016件以上の臨床試験情報を収録した欧州 European Medicines Agency の提供するデータベース EU Clinical Trials Register²からも、治験のフェーズ、開始時期等、必要な情報を抽出して補完した。ここでいう「再生医療製品」とは、ヒトの細胞・組織を用いて機能不全となった細胞や組織を再生する治療製品のほか、がんの細胞免疫療法などの生きた細胞を用いた製品を含む。

1. 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の概要

再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の概要を、上市されている国・地域あるいは治験が行われている国・地域ごと表2-1にまとめた。定義等については表2-1脚注に示した。また、企業によっては、近年の動きが報告されていないものもあったが、ホームページに記載のあった場合は、行われているものとして採り上げた。

表2-1 再生医療製品の各国・地域における上市及び臨床開発状況（2013.02.06時点）

	日本	米国	欧州	韓国	その他	合計
phase 1	0	24	8	9	5	46
phase 1/2	2	23	20	15	14	74
phase 2	1	40	14	4	16	75
phase 2/3	1	3	2	1	0	7
phase 3	0	20	13	4	12	49
小計	4	110	57	33	47	251
上市	2	11	14	18	3	48
合計	6	121	71	51	50	299

Phase：当該の phase の臨床試験の開始が既に承認されている、当該の phase の臨床試験を現在行なっている、あるいは当該の phase の臨床試験は既に終了しているが次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。

上市：各国・地域における薬事承認され現在流通している細胞を利用した医薬品・医療機器を指すほか、米国における Humanitarian Device Exemption 制度による承認製品、minimally manipulated かつ homologous use 等で薬事承認ではなく製品リスト届出の対象製品（361HCT/Ps）でも単なる組織移植片を除くものも含む。承認製品であっても、臍帯血バンク製品は除外した。また欧州において中央審査制度導入前に各国にて承認された製品も含んでいるため、現在では流通していない製品もあり得る。韓国において、phase 3 を行わずに phase 2 の成果で品目許可を得て、その後、phase 3 を行なっている（計画している）ものも含む。

世界全体では約50品目が承認されており、米国で11品目、欧州で14品目、韓国で18品目、日本は2品目と大きく後れをとっている。また臨床開発は世界全体で251件が実施されており、そのうち米国で行なわれているものが約半分（44%）を占めている。欧州が約23%、韓国が約13%でそれに次ぎ、日本は1%強で実施数が少ない。Phase別では phase 1～2 が約78%を占めているが、phase 3 も約20%ある。治験が行なわれている「その他」の国としては、カ

1 <http://www.clinicaltrials.gov/>

2 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

ナダ（13件）、インド（10件）、イスラエル（10件）、オーストラリア7件などがある。

次に適用部位別・phase別の実施数をみると、部位別では心臓がもっとも多く、骨・軟骨、神経、がん、血管がそれに次いでいる。

表 2-2 適用部位別・phase別臨床開発状況（2013.02.06時点）

	心臓	神経	骨・軟骨	がん	血管	皮膚	免疫	眼	肝臓	その他	合計
phase 1	13	10	1	3	6	1	4	1	0	7	46
phase 1/2	16	8	9	5	9	4	6	7	3	7	74
phase 2	16	5	10	11	6	7	1	1	5	13	75
phase 2/3	1	1	0	1	0	1	3	0	0	0	7
phase 3	4	1	6	5	3	9	6	1	3	11	49
合計	50	25	26	25	24	22	20	10	11	38	251

Phase：当該の phase の臨床試験の開始が既に承認されている、当該の phase の臨床試験を現在行なっている、あるいは当該の phase の臨床試験は既に終了しているが次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。

また国籍別・phase別・細胞の種類別では、全体では他家細胞の利用が自家細胞を上回っており、特に米国とその他で他家細胞の利用が多かった。

表 2-3 細胞の種類別・国別・phase別臨床開発状況（2013.02.06時点）

	日本		米国		欧州		韓国		その他		合計	
	自家	他家	自家	他家	自家	他家	自家	他家	自家	他家	自家	他家
Phase 1	0	0	11	13	4	4	3	6	3	1	21	24
Phase 1/2	2	0	5	19	13	7	10	5	7	7	37	38
phase 2	1	0	17	23	8	6	4	0	3	11	33	40
phase 2/3	0	1	3	0	1	1	1	0	0	0	5	2
phase 3	0	0	7	13	10	3	4	0	2	10	23	26
合計	3	1	43	68	36	21	22	11	15	29	119	130

Phase：当該の phase の臨床試験の開始が既に承認されている、当該の phase の臨床試験を現在行なっている、あるいは当該の phase の臨床試験は既に終了しているが次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。

2. 再生医療製品の各国・地域における承認状況及び開発状況の詳細

（1）再生医療製品の各国・地域における承認状況の詳細

再生医療製品の日本、米国、欧州、韓国、その他の国における上市状況を以下にまとめる。

表 2-4 再生医療製品の各国・地域における上市状況（2013.02.06時点）

上市国	企業名	所属国	製品名	対象疾患	製造/販売承認	概要
日本	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）	日本	ジャック	膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）	2012年7月	アテロコラーゲンを足場として培養した自家培養軟骨細胞。
			ジェイス	自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷	2007年10月	自家培養表皮。
米国	Dendreon Corporation	米国	PROVENGE	無症状性又は症状のあまりない転移性、ホルモン不応性前立腺がん	2010年4月	自家樹状細胞ワクチン、BLA承認。

上市国	企業名	所属国	製品名	対象疾患	製造/販売承認	概要
米国 続き	Fibrocell Science, Inc.	米国	LAVIV (azficel-T)	成人のほうれい線の皺の軽減	2011年6月	自家線維芽細胞、BLA承認。Isolagen Technologies(2009年にFibrocell Scienceに社名変更)がIsolagen Therapyとして米国では1995.12~1999.02まで、FDAの販売承認なしに販売していた。FDAの体細胞治療に関するIND申請、BLA承認規制へ適合するため、1999年に販売中止、改めて2003年より臨床試験を行った。
	Forticell Bioscience, Inc.	米国	OrCel	栄養障害型表皮水疱症、火傷の皮膚移植で生じる創傷	2001年8月	二層細胞基質で、ヒト他家皮膚細胞(上皮ケラチノサイトおよび真皮線維芽細胞)を、タイプIウニコラーゲンスポンジに培養。孔のない側に培養。2001年にFDAが医療機器として承認。
	Genzyme Biosurgery	米国	Epicel	全体表面積の30%以上の深層あるいは全層皮膚熱傷	2007年10月	表皮自家移植片、HDEの適応を受けて販売承認(HDE# 990002)。1988年よりbanked human tissueとして販売していたが、1996年にFDAが規制対象としたため、1999年に販売承認申請。
			Carticel	以前の関節鏡その他の手術による修復で不適切な応答を示した患者における急性又は反復性の外傷による大腿頸(内側、側部、滑車)の軟骨損傷	1997年8月	培養自家軟骨細胞であるということからFDAの規制の対象とされず1995年から販売されていたが、同年、FDAは販売承認が必要であるとの決定を下した。Biologics承認。
	NuVasive, Inc.	米国	Osteoecel Plus	骨修復		他家間葉系幹細胞/骨前駆細胞を含む骨髓細胞+細胞外マトリクス。Osiris Therapeuticsが開発、NuVasiveに事業売却。361HCT/Pであり、製造業者登録及び製品登録のみ(BLA承認の対象ではない)。
	Organogenesis Inc.	米国	GINTUIT	成人の粘膜歯肉障害治療時の手術でできた血管の創傷床	2012年3月FDA承認	ウニコラーゲン中に他家培養ケラチノサイトと繊維芽細胞、Biologics承認。
			Apligraf	慢性下肢潰瘍、糖尿病性下肢潰瘍	1998年5月(静脈下肢潰瘍)、2000年6月(糖尿病性下肢潰瘍)	他家ヒトケラチノサイト・繊維芽細胞含有の2層シート、医療機器として製造販売承認
	Osiris Therapeutics, Inc.	米国	Grafix	創傷治癒		他家細胞外マトリクス+間葉系幹細胞、線維芽細胞、上皮細胞と増殖因子/蛋白質。361HCT/Pであり、製造業者登録及び製品登録のみ(BLA承認の対象ではない)。
	Shire Regenerative Medicine, Inc.	アイルランド	TransCyte	熱傷	1997年3月	ヒト繊維芽細胞皮膚代替シート、旧Advanced Biohealing Incの製品。シリコンポリマー膜に結合させた、新生児由来繊維芽細胞、豚真皮コラーゲンでコーティングしたナイロンメッシュ上に培養、凍結処理により細胞の代謝活性はなくなるが、分泌したマトリクス、増殖因子が機能。米国では医療機器として承認。
			Dermagraft®	糖尿病性下肢潰瘍	2001年9月	他家ヒト線維芽細胞含有シート、旧Advanced Biohealing Incの製品。米国でクラスIII医療機器の承認。
欧州	Altrika Ltd.	イギリス	Myskin	火傷、慢性創傷		培養自家ケラチノサイト。イギリス、医師の発注に基づき、その責任の下で使用する形で供給。
			Cryoskin	火傷、慢性創傷		凍結未分化他家ケラチノサイト。2011.11にMHRAよりEU域外に輸出する許可を取得、医師の発注に基づき、その責任の下で使用する形で供給。
	Anika Therapeutics, Inc.	米国	HYALOGRAFT C AUTOGRAFT	ひざ・足首軟骨の欠損	1999年	HYAFFスカフォールドに植えた自家軟骨細胞、2009.12のFidia Advanced Biopolymersの買収により入手、イタリアで販売。
	Arthro Kinetics Biotechnology GmbH	オーストリア	CaReS	軟骨	2002年10月ドイツで承認	自家培養軟骨とコラーゲンマトリックス、ドイツFraunhofer IGBの技術。
	BioTissue Technologies, Inc.	ドイツ	Bioseed-C	軟骨	2001年12月?	自家3次元軟骨移植片。German Medicines Actの下で医薬品ではなく、製造許可のみで販売可能。2001年12月よりドイツで販売開始。
BioSeed-Oral Bone			歯科口腔外科	2001年11月?	自家顎骨移植片、German Medicines Actの下で医薬品ではなく、製造許可のみで販売可能。2001年11月より、ドイツで販売。	

上市国	企業名	所属国	製品名	対象疾患	製造/販売承認	概要
欧州 続き	Cell Matrix AB	スウェーデン	Hyclel	局所関節軟骨障害		自家軟骨細胞、患者から採取した軟骨細胞を増殖させて患者に戻す。
	Co.don	ドイツ	Chondrotransplant chondrosphere	軟骨	1997年	自家培養軟骨、German Medicines Actの下で医薬品ではなく、製造許可のみで販売可能。ATMP規制の導入に伴い、EMAへの承認申請が必要。1997年、ドイツで製造承認。
			co.don osteotransplant DENT	顎骨欠損		自家骨芽細胞。
	Co.don続き		co.don chondrotransplant DISC	椎間板ヘルニア		自家椎間板由来 軟骨細胞。
	Educell. d.o.o	スロベニア	UroArt	vesicoureteral reflux 膀胱尿管逆流現象		患者の血液から作ったスカフォールドと自家軟骨細胞を用いた組織工学製品。
			ChondroArt	関節軟骨障害の軟骨再生	1999年?	自家培養軟骨。
	Euroderm GmbH	ドイツ	EpiDex	下肢潰瘍、慢性皮膚潰瘍		自家外毛根鞘細胞由来上皮。2001年にはドイツとスイスで販売。
TiGenix	ベルギー	ChondroCelect	大腿頰の関節軟骨損傷	2009年10月ATMP承認	自家軟骨細胞。欧州でATMPとして承認、ベルギー、オランダ、ルクセンブルク、ドイツ、英国、フィンランド、スペインで販売。	
韓国	Anterogen Co., Ltd.	韓国	Cupistem	クローン病の痔瘻	2012年1月	自家脂肪組織由来幹細胞、2008.10.15にKFDAよりオーファン指定。
			Adipocel	創傷	2007年	自家脂肪細胞。
			Queencell	創傷	2010年	自家脂肪細胞。
	Cha Bio & Diostech	韓国	Hyalograft 3D	糖尿病性足潰瘍		自家皮膚線維芽細胞。
			Autostem	皮下脂肪欠損領域の治療		自家脂肪細胞と脂肪組織。
			LSK Autograft	熱傷		自家ケラチノサイト。
			Innocell	韓国	Immuncell-LC	肝細胞がん
	JW CreaGene	韓国	CreaVax-RCC Inj.	腎摘出術が可能な転移性腎細胞がん	2007年	自家樹状細胞、phase2の成果で承認後、phase 3を実施。
	Medipost Co Ltd.	韓国	CARTISTEM	外傷性、または変性性的の変形性関節症	2012年1月	他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞。
	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国	Keraheal	熱傷	2006年	自家ケラチノサイト。
	NK Bio	韓国	Inno-Rak	非小細胞肺癌	2007年	活性化自家リンパ球、上市後、phase 3実施。
			Inno-Rak	リンパ種	2007年	活性化自家リンパ球、上市後、phase 3実施。
	Pharmicell Co., Ltd.	韓国	Hearticellgram-AMI	急性心筋梗塞 (Acute Myocardial Infarction, AMI)	2011年7月	自家骨髄由来間葉系幹細胞。
	S.Biomedics, Co., Ltd.	韓国	Cureskin	微小な創傷	2010年	自家線維芽細胞。
	Sewon Cellontech	韓国	Chondron	軟骨	2001年1月	自家培養軟骨。
			Ossron	骨	2009年8月	自家骨髄由来骨芽細胞、細胞とゲル混合物。
	Tego Science Inc.	韓国	Holoderm	火傷等皮膚損傷	2002年12月	自家培養上皮。
Kaloderm			第二度熱傷、糖尿病性肢部潰瘍	2005年3月 (第二度熱傷) 2010年6月 (糖尿病性肢部潰瘍)	他家培養上皮。	
その他	Osiris Therapeutics, Inc.	米国	Prochymal	急性移植片対宿主病 (Acute GVHD)	ニュージーランド (2012年6月) カナダ (2012年5月)	他家間葉系幹細胞。
	Organogenesis Inc.	米国	Apligraf	糖尿病性下肢潰瘍等	サウジアラビア (2010年9月)	他家ヒトケラチノサイト・繊維芽細胞含有の2層シート。
	Shire Regenerative Medicine, Inc.	アイルランド	Dermagraft	糖尿病性下肢潰瘍	カナダ (2012年8月)	他家ヒト線維芽細胞含有シート、旧Advanced Biohealing Incの製品。

上市：各国・地域における薬事承認された現在流通している細胞を利用した医薬品・医療機器を指すほか、米国における Humanitarian Device Exemption 制度による承認製品、minimally manipulatedかつ homologous use 等で薬事承認ではなく製品リスト届出の対象製品 (361HCT/Ps) でも単なる組織移植片を除くものも含

む。承認製品であっても、臍帯血バンク製品は除外した。また欧州において中央審査制度導入前に各国にて承認された製品も含んでいるため、現在では流通していない製品もあり得る。韓国において、phase 3を行わずに phase 2 の成果で品目許可を得て、その後、phase 3を行なっている（計画している）ものも含む。

（２）再生医療製品の各国・地域における開発状況の詳細

再生医療製品の各国・地域における開発状況の詳細を開発企業別に整理した。

表 2-5 再生医療・細胞治療製品の各国・地域における開発状況 (2013.02.06 時点)

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要	
Aastrom Biosciences, Inc.	米国	自家骨髄由来幹細胞Vascular Repairs Cells (製品名 Ixmyelocel-T)	拡張型心筋症	米国	phase 2a 終了		Phase 2: 2008年 9月 (終了 2012年 2月)				IMPACT-DCM trial, Phase 2 完了。2011年9月、12ヶ月フォローアップの結果を発表。虚血性心筋症(ICM)や特発性拡張型心筋症(IDC)の患者40名に試験実施。2012年5月、ラスベガスのSCAIセッションで結果発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00765518	
		自家骨髄由来幹細胞Vascular Repairs Cells (製品名 Ixmyelocel-T)	拡張型心筋症	米国	phase 2a 終了		Phase 2: 2009年12月 (終了 2012年2月)				カテーテルを用いて細胞を投与。患者登録は終了し、2011年1月の段階で試験実施中。2012年5月、ラスベガスのSCAIセッションで結果発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01020968	
		自家骨髄由来幹細胞Vascular Repairs Cells (製品名 Ixmyelocel-T)	虚血性拡張型心筋症	米国	phase 2b		Phase 2: 2012年10月 (終了予定 2015年9月)					IXCELL-DCM。患者登録中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01670981
		自家骨髄由来幹細胞Vascular Repairs Cells (製品名 Ixmyelocel-T)	重篤肢部虚血	米国	phase 3		Phase 2: 2007年 4月 (終了予定 2011年 3月)	2012年 2月 (終了予定 2015年 3月)				重篤肢部虚血(CLI)患者に対する Ixmyelocel-T 治療の安全性と有効性 (REVIVE) RESTORE-CLI trial を米国で実施。患者募集中。2012年5月最初の患者が登録。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01483898、2012年4月、RESTORE-CLI Phase 2b 最終データをMolecular Therapy誌で発表。
Aduro BioTech, Inc. (BioSante Pharmaceuticals, Inc.)	米国	同種がん細胞 (製品名 GVAX)	膵臓がん	米国	phase 2		phase 2: 2011年9月 (終了予定 2014年10月)				GVAX ワクチンは、免疫刺激性サイトカイン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を分泌するように遺伝子操作されたがん細胞で、放射線処理により分裂増殖不能にした細胞ワクチン。GVAX Pancreas (膵臓用GVAX) をCRS-207 (弱毒化した遺伝子改変Listeria monocytogenes)を同時投与。2013年2月の時点で、患者登録は既に終了し、実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01417000。2013年2月4日、Aduro BioTech, Inc.は、BioSante Pharmaceuticals, Inc.からのすべてのGVAX資産の買収を発表。	
Advanced Cell Technology, Inc.	米国	他家ヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPE	スターガルト黄斑変性	イギリス	phase 1/2	2009年11月FDAに申請	Phase 1/2: 2011年 11月 (終了予定 2014年 4月)				2009年11月にFDAにIND申請、2010年3月にFDAよりOrphan Drug Status指定、11月にFDAがIND承認。2011年3月EMAよりOrphan Drug Status指定。2011年9月、イギリスの英国医薬品庁(MHRA)からPhase 1/2実施の承認。患者募集中。安全性と認容性評価と、有効性エンドポイント評価。2012年1月、最初の患者を治療。2012年1月結果をThe Lancet学会誌に発表。スコットランドの Aberdeen Royal Infirmaryも試験実施施設として参加。2012年7月、2人目の患者を治療。2012年7月には、10人目の患者を治療(最初の患者コホート)。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01469832	
		他家ヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPE	スターガルト黄斑変性	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年 4月 (終了予定 2013年 9月)				2012年2月、3人目の患者を治療。さらにWills Eye Instituteが試験実施施設として参加。2012年5月、Massachusetts Eye and Ear も試験実施施設として参加。2012年7月現在、患者募集中。網膜下投与の安全性と認容性の評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01345006	

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Advanced Cell Technology, Inc. 続き	米国	他家ヒトES細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPE	萎縮型加齢性黄斑変性症	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年4月(終了予定 2013年7月)				2012年4月、2人目、3人目の患者を治療。2012年5月現在、患者募集中。Dry AMD 患者に対する網膜下投与の安全性と認容性。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01344993。2012年7月9日、データ安全性監視委員会が試験の続行を許可。
AlloCure Inc.	米国	他家骨髄由来多分化能細胞 AC607	急性腎障害	米国	phase 2	2008年8月(終了予定 2013年10月)	Phase 2: 2012年6月(終了予定 2016年1月)				骨髄由来多分化能細胞を用いた急性腎障害治療、2008年に phase1を開始、2010.06に患者のフォローアップを終了。2011年11月、安全性と効能の予備評価試験のデータを米国腎臓学会で発表。2012年6月にPhase 2を開始(ACT-AKI)、患者募集中。2012年1月、FDAより「ファストトラック」(優先承認審査制度)指定。
Amorcyte Inc.	米国	自家骨髄由来自家CD34+幹細胞 (AMR-001)	ST上昇心筋梗塞	米国	phase 2	2006年3月	Phase 2: 2011年12月(終了予定 2015年12月) 終了予定 2013年3月)				phase 1は2006.06~Emory Universityほかで開始。2012年7月現在、患者募集は既に終了しており、フォローアップ中。2011年12月、phase 2 (PreSERVE-AMI) 試験を開始、2012年1月最初の患者登録。2012年7月現在、患者募集中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01495364
Anterogen Co., Ltd.	韓国	他家培養脂肪組織由来幹細胞 ALLO-ASC	クローン病の瘻	韓国	phase 1		Phase 1: 2011年9月(終了予定 2012年12月)				クローン病の瘻治療用他家脂肪組織由来幹細胞の安全性と効能評価試験phase 1。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01440699。
		自家培養脂肪組織由来幹細胞 ANTG-ASC	複雑肛門周囲瘻孔	韓国	phase 2		Phase 2: 2011年1月(終了予定 2012年12月)				複雑肛門周囲瘻孔治療用自家培養脂肪組織由来幹細胞、ANTG-ASCの安全性と効能評価試験、phase 2 (ANTG-ASC-210)。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01314092。さらに追跡調査(ANTG-ASC-211)も2010年9月開始、2013年2月終了予定 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01623453)。
Argos Therapeutics	米国	自家樹状細胞 AGS-009	紅斑性狼瘡 (SLE)	米国	Phase 1 終了		Phase 1: 2009年7月(終了 2011年12月)				Phase 1は2009年7月に開始され、2011年12月完了。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00960362。
		自家樹状細胞 AGS-003	転移腎がん	米国	Phase 3			2012/11/1	予定 2015年12月		自家樹状細胞RNA 感作 2012年11月開始。患者登録中。予定登録患者数 450名。がん免疫療法。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01582672。
		自家樹状細胞 AGS-004	HIV	米国	Phase 2		Phase 2: 2010年7月(終了予定 2014年4月)				自家樹状細胞に患者内のHIV-RNAを導入する免疫療法。患者登録中。予定登録患者数 42名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01069809。
Artericyte, Inc.	米国	自家骨髄由来自家造血幹細胞 Magellan®	重篤肢部虚血、末梢血管疾患	米国	phase 1		Phase 1: 2011年4月(終了予定 2013年8月)				米国 Ohio State University Medical Center で、2011年6月の段階で、患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01386216

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Arteriocyte, Inc.続き	米国	自家骨髄由来造血幹細胞 Magellan®	筋区画症候群 (muscle-compartment syndrome)		phase 1		2012年4月 FDA承認				2012年4月、Magellan MAR01™ 技術により調製した自家骨髄由来細胞を用いた筋区画症候群治療のphase 1実施をFDAが承認。IDEのもと実施。
		自家骨髄由来成人幹細胞AC133 (ACY001)	慢性冠動脈閉塞症	米国	phase 1 終了		Phase 1: 2006年 1月 (終了2008年 6月)				米国、Ohio Case Western Reserve Universityで実施され、phase 1 は2008年6月に終了。患者の骨髄よりAC133細胞を分離し、冠動脈に投与する方法の効能、安全性評価。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00365326
Athersys, Inc.	米国	他家多能性成人前駆細胞 MultiStem®	血液悪性腫瘍治療目的の骨髄移植支援	米国	phase 1 終了		Phase 1: 2008年7月 (終了 2011年11月)				2007年11月にFDAよりINDの承認取得、open label, multi-center dose escalation trialで他家MultiStemの安全性と最大許容用量を単回/複数回投与で急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成患者で評価予定、2008.07開始、2011年11月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00677859。2012年4月、次Phaseの治験についてFDAと打ち合わせ。
		他家多能性成人前駆細胞 MultiStem®	急性心筋梗塞	米国	phase 1 終了		Phase 1: 2008年 5月 (終了 2012年 2月)				2006年にAngiotech Pharmaceuticals, Inc.と開発提携で合意。、2007年12月にFDAよりphase 1臨床試験開始の承認取得。2008年5月開始。2010年2月に患者登録終了、2010.年7月、2010年9月に4か月フォローアップの成果を含めて発表。2011年11月、phase 1試験の結果を発表。2012年2月終了。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00677222
		他家多能性成人前駆細胞 MultiStem®	虚血性脳梗塞	米国	phase 2		Phase 2: 2011年10月 (終了予定 2014年11月)				2011年10月より患者募集中。成人幹細胞 MultiStem の安全性と効能評価。約25カ所の施設で患者140人の登録を目指す。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01436487。2012年8月、米 University Hospitals Case Medical Centerで実施開始。
		他家多能性成人前駆細胞 MultiStem®(PF-05285401)	炎症性大腸疾患	米国	phase 2		Phase 2: 2011年2月 (終了予定 2013年12月)				2009.12にPfizerと開発で提携、2010.11にPfizerがphase 2開始の承認を取得、2013.02に終了予定。2012年6月現在で、患者募集中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01240915
Azellon Ltd.	イギリス	自家培養幹細胞 Cell Bandage	膝半月板の修復	イギリス	phase 1/2a		phase 1/2: 2012年8月				2007年にUniversity of BristolからスピンアウトしたAzellon Ltd. が、膝半月板の修復治療にCell Bandageを使う臨床試験、phase 1/2の開始を8月に発表。 BristolのSouthmead Hospital で実施。半月切除術の代替療法。患者は、まず、18~45歳の患者とし、2013年中頃には予備試験結果を得られる見込み。
Baxter Healthcare Corp.	米国	自家CD34+成人幹細胞 (ACT34-CMI)	慢性心筋虚血、難治性の狭心症、冠動脈性心疾患	米国、カナダ	phase 3		phase 2: 2006年 3月 (終了 2009年 3月)	2012年 4月	2016年 6月(終了予定)		自家CD34+成人幹細胞の心筋内投与の効能と安全性評価。2012年6月現在、米国48箇所とカナダ1箇所です患者募集中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01508910

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Binex	韓国	活性化自家リンパ球(TK細胞)	胃癌	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2009年1月(終了予定 2010年7月)				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00854854. 現状不明。2007年11月、BinexとMaxCyteが、がんの免疫療法の共同開発を発表。
		樹状細胞療法	乳癌	韓国	phase 1						
		活性化自家リンパ球(TK細胞)	大腸癌	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2009年1月				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00854971. 2013年現在、状況不明。
BioCardia, Inc.	米国	自家骨髄細胞	慢性心筋梗塞、心室機能障害	アルゼンチン	phase 1 終了		2005年 12月 (終了 2009年 8月)				アルゼンチンArgentine Institute of Diagnosis and Treatmentにて、2005年 12月開始、2009年 8月終了、経心内膜投与、螺旋状カテーテルで細胞を損傷部位にデリバリー。最終的2年追跡結果を、2011年 Eurointerventionで発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00507468
		自家骨髄細胞/自家間葉系幹細胞	虚血性心不全、左心室機能障害	米国	phase 1/2		2008年 8月 (終了予定 2012年 8月)				2008.04にFDAが治験承認、University of Miamiで2008.08に開始。2012年現在、患者登録終了し、実施中。自家骨髄細胞//自家間葉系幹細胞の経心内膜投与の安全性と効能の評価(TACHFT)。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00768066
		自家/他家間葉系幹細胞	心筋梗塞による慢性虚血性左心室機能障害	米国	phase 1/2 終了		2010年 3月 (終了 2011年 4月)				University of Miami等で実施、経皮投与で、自家と他家を比較(POSEIDON)、2010年 3月開始、2011年 4月完了。成果を2012年10月に発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01087996
Bioheart, Inc.	米国	自家筋芽細胞 MyoCell®	うっ血性心不全	米国	Phase 1		2010年2月				2009年7月にFDAにより承認され、2010年2月に、Phase 1 (REGEN)開始を発表。SDF-1タンパク質を普通以上に分泌するよう遺伝子修飾された筋幹細胞の安全性と有効性の評価。ClinicalTrials.gov Identifier 無し。この結果により、MyoCell SDF-1をMARVEL Trialのpart 2に導入予定
		自家脂肪由来幹細胞 LipiCell™	虚血性心筋症	米国	phase 1/2	2011年12月					2012年2月、FDAが、虚血性心筋症患者治療用、脂肪由来幹細胞のANGEL試験実施承認。MyoStar™ 注入用カテーテルで心内膜投与。2011年12月、FDAにANGEL試験用IND申請していた。
		自家筋芽細胞 MyoCell®	心筋再生	米国(欧州?)	phase 2 終了		2005年11月(終了予定 2008年1月)				カテーテルによる筋芽細胞注入。2005年11月にSEISMIC Trialとして開始、2007年7月に終了、2008年4月に最終結果を発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00375817
		自家筋芽細胞 MyoCell®	うっ血性心不全	米国	phase 2/3			Phase 2/3 2007年 9月	終了予定 2012年 2月		MyoCellのHypothermosol Procedure。MARVEL Clinical Programとして2007年9月、開始、Part 1を終了しその成果を2009年9月に発表、Part 2はREGEN Trialの結果が出るまで停止。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00526253 2011年8月、FDAより米国、ヨーロッパでのphase 2/3試験実施承認。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
bluebird bio	米国	遺伝子導入自家骨髄由来幹細胞 Lenti-D	小児大脳副腎白質ジストロフィー	フランス	phase 1/2						INSERMと提携して実施、ヒト ABCD1 cDNA正常遺伝子を自社のレンチウイルスベクターLenti-Dで導入した CD34+ 造血系幹細胞を投与、患者2名のパイロット臨床試験、3年間のフォローアップのデータを2010年5月に学会発表。2012年 6月、欧州医薬品庁(EMA)と米国食品医薬品局(FDA)から、副腎白質ジストロフィーに対するオーファンドラッグに指定される。2013年に欧州、米国で、小児大脳副腎白質ジストロフィー患者対象に、phase 2/3を実施することを計画。
		遺伝子導入自家造血幹細胞 LentiGlobin®	鎌状赤血球貧血、βサラセミア	フランス	phase 1/2						CEA/INSERMと提携して実施、最初の患者の21か月のフォローアップの成果を2010.09にNatureに発表
Bone Therapeutics S.A	ベルギー	自家骨芽細胞 (PREOB®)	非感染性の Hypotrophic Non-union Fractures	ベルギー	phase 3			2012.06	2017.09予定		ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01756326
Bone Therapeutics S.A	ベルギー	自家骨芽細胞 (PREOB®)	非外傷性大腿骨頭壊死	ベルギー、フランス、オランダ	phase 3			2011.11	2017.05予定		ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01756326 2007年10月に、欧州及び米国でOrphan Drug Designationsを獲得
BrainStorm Cell Therapeutics Inc.	イスラエル	NurOwn™プロセスによりヒト自家間葉系幹細胞を glial-derived neurotrophic factor (GDNF)分泌性の神経様細胞に分化させたもの	筋萎縮性側索硬化症	イスラエル	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年 6月 (終了予定 2013年 3月)				2010年2月にHadassah Medical Organizationの倫理委員会が臨床試験を承認、2010年10月にIsraeli Ministry of Healthも承認、2011年6月の段階で、患者登録準備中。MSC-NTFを分泌する自家培養間葉系幹細胞の安全性、認容性、効能の評価。予定登録患者数 24名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01051882。2012年1月に、安全性評価の経過発表。米国でのphase 2を2013年から予定。2013年1月にイスラエルの Ministry of Healthがphase 1/2の安全性データからphase 2aをfast-track承認、2013年2月に最初の患者に投与。
		NurOwn™プロセスによりヒト自家間葉系幹細胞を glial-derived neurotrophic factor (GDNF)分泌性の神経様細胞に分化させたもの	筋萎縮性側索硬化症	イスラエル	phase 2a		Phase 2a: 2012年12月 (終了予定 2014年2月)				患者募集中。登録予定患者数 12名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777646。
Capricor Inc.	米国	他家心臓由来幹細胞製品 CAP-1002	心筋梗塞	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年8月 (終了予定 2015年12月)				2012年7月、米国FDAが、IND申請承認、臨床試験phase 1/2 (ALLSTAR)承認。米国NIHおよびNHLBIが協力。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01458405。心筋梗塞発症後30日以上が経過した患者、虚血性左室機能不全の患者の心筋に、幹細胞を直接注射。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Cardio3 BioSciences	ベルギー	自家骨髄由来心臓形成細胞 (= cardiopoietic cell) C3BS-CQR-1	虚血性心筋症に続く慢性心不全	欧州	phase 3			phase 2/3:2008年12月開始 phase 3: 2012年11月に承認	phase 2/3:2012年2月終了		2008年12月にベルギーとセルビアで治験を開始、2010年8月に第一期の成果を発表、2011年にpivotal clinical trialを開始したい考え。C-Cureの心内膜投与の実現性、安全性、効能の評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00810238。2012年5月、C3BS-CQR-1 phase 2 試験の最終結果を欧州心臓病学会で発表。Phase 3は2012.11にベルギー当局より治験承認取得
Celgene Cellular Therapeutics	米国	他家ヒト胎盤由来幹細胞 PDA-001	肺サルコイドーシス	米国	phase 1		Phase 1: 2011年9月(終了予定 2014年9月)				2012年5月現在、患者募集中。ステージIIまたはIIIの肺サルコイドーシス患者に対する2種類の用量のPDA-001の安全性、認容性の評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01440192
		他家ヒト胎盤由来幹細胞 PDA-001	多発性硬化症		phase 1						2012年3月の更新情報では、Phase 1止まり。
		他家ヒト胎盤由来幹細胞 PDA-001	虚血性脳梗塞	米国	phase 2		Phase 2: 2011年3月(終了予定 2014年11月)				2012年7月現在、既に患者募集は終了しており、試験実施中。虚血性脳梗塞患者に対する3種の用量のPDA-001の安全性、認容性の評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01310114
		他家ヒト胎盤由来幹細胞 PDA-001	活動性関節リウマチ	米国	phase 2		Phase 2: 2010年12月(終了予定 2015年2月)				2012年4月現在、既に患者募集は終了しており、試験実施中。活動性関節リウマチ患者に対する2種類の用量のPDA-001の安全性と効能評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01261403
		他家ヒト胎盤由来幹細胞 PDA-001	中～重度の成人クローン病	米国	phase 2a		Phase 2: 2010年10月(終了予定 2013年12月)				静脈注射、2010.04にphase 1安全性のデータを発表、2010.09にphase 2開始、2011年10月の段階で、既に患者募集は終了しており、試験実施中。2013年12月終了予定。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01155362
CellCoTec B.V.	オランダ	自家骨髄細胞と自家軟骨細胞を混ぜてスカフォールドに注入 (INSTRUCT)	膝軟骨	ベルギー、ポーランド、イギリス	phase 1/2		2010年1月開始。終了予定2014年6月				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01041885。相不明。 http://www.cellcotec.com/
Cellerant Therapeutics, Inc.	米国	他家骨髄前駆細胞 CLT-008	血液悪性腫瘍(白血病、リンパ腫、多発性骨髄種、骨髄異形成症状)	米国	phase 1 終了		Phase 1: 2009年4月(終了 2011年12月)				血液悪性腫瘍治療で、臍帯血移植に伴う骨髄破壊的前処置による好中球減少症の、造血機能の回復用の臍帯血の生着促進、好中球の回復。2009.04治験開始。2011年11月の段階で、患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00891137

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Cellerant Therapeutics, Inc. 続き	米国	高度に精製した他家造血幹細胞 CLT-008	白血病(急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成)	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年3月(終了予定 2013年12月)				2012年6月現在、患者募集中。5日間のシタラビン-ベースの標準化学療法後、好中球回復促進のためのCLT-008の安全性と認容性の評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01297543
CellMed AG	ドイツ	他家間葉系幹細胞を含むアルギン酸ビーズ (CellBeads™ Neuro)	脳卒中	ドイツ	phase 1/2 終了		Phase 1/2: 2008年10月(終了 2012年7月)				Biocompatibles International plc子会社、International Neuroscience Institute, Hannoverにて2008.12より開始、Glucagon Like Peptide (GLP-1) の改変版CM1を発現するよう改変したヒト間葉系幹細胞をアルギン酸ビーズに封入、メッシュデバイスに入れて損傷部位に移植、14日後に除去。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01298830
CellPraxis	ブラジル	自家単核球細胞 ReACT®	難治性狭心症	ブラジル	phase 2a/b終了(2011年12月)			2012年第四四半期又は2013年初開始予定			Axis Biotec® Group子会社
CellProthera	フランス	血液由来自家幹細胞(CD34+細胞)	心筋梗塞	欧州	phase 1/2						pilot studyを2003.01に開始、成果を209に発表、その後の進展不明
CHA Bio & Diostech Co., Ltd.	韓国	他家胚性幹細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPE	スターガルト黄斑変性	韓国	phase 1		phase 1: 2012年9月(終了予定 2014年10月)				スターガルト黄斑変性治療を目的とした、胚性幹細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPEの安全性と認容性評価試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01625559。
		他家胚性幹細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPE	萎縮型加齢性黄斑変性症	韓国	phase 1/2		phase 1/2: 2012年9月(終了予定 2016年4月)				進行した乾燥性の加齢性黄斑変性症治療を目的とした、胚性幹細胞由来網膜色素上皮細胞 MA09-hRPEの安全性と認容性評価試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01674829。
Co.don	ドイツ	自家培養軟骨細胞 chondrosphere® (ACT3D-CS)	大腿頰、滑車、脛骨、後方膝蓋骨の大関節軟骨損傷、	ドイツ	phase 2		2010年10月(終了予定: 2016年7月)				2012年8月に患者登録完了。EMAによる中央承認に向けた臨床試験。
		自家培養軟骨細胞 chondrosphere® (ACT3D-CS)	大腿頰の関節軟骨損傷	ドイツ	phase 3			2010年10月	終了予定: 2016年7月		EMAによる中央承認に向けた臨床試験。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Cook Myosite	米国	自家筋由来細胞 (AMDC)	女性腹圧性尿失禁	カナダ、欧州(ベルギー、ドイツ、オランダ、イギリス)	phase 3			2011年12月	予定 2015年8月		ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01382602。
Corestem, Inc.	韓国	自家骨髄由来幹細胞 HYNR-CS inj	筋萎縮性側索硬化症	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年2月(終了予定 2012年12月)				筋萎縮性側索硬化症治療用自家骨髄由来幹細胞 HYNR-CS injの鞘内投与の安全性および効能評価試験、phase 1/2。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01363401。
Cytograft Tissue Engineering	米国	自家培養人工血管 Lifeline	血液透析に用いる arteriovenous shunt	アルゼンチン、ポerland	phase 1/2		Phase 1/2: 2004年9月(終了予定 2012年12月)				自家線維芽細胞シートを血管様に加工し内腔に自家血管内皮細胞を播種した培養人工血管。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00850252。ドイツで販売許可。試験結果は、2つの学会誌、2007年10月にNew England Journal of Medicine、2009年4月に the Lancetに発表。
Cytomedix (Aldagen, Inc.)	米国	自家骨髄由来アルデヒドデヒドロゲナーゼ・ブライト(ALDHbr)細胞 ALD-201	虚血性心不全e)	米国	phase 1 終了						2012年3月、ALD201の虚血性心不全治療試験、Phase 1の結果を、オンラインのAmerican Heart Journalに発表。2012年2月にCytomedixがAldagenを買収。
		自家骨髄由来幹細胞 ALD401	急性虚血性脳卒中、中大脳動脈梗塞	米国	phase 2		Phase 2: 2011年3月(終了予定 2014年2月)				2012年5月現在、患者募集中。ALD-401の頸動脈内注入の安全性と効能の評価。ALD-401は患者の骨髄由来幹細胞。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01273337。急性虚血性脳卒中後の治療用ALD401について、2012年5月、患者10名に実施されたRECOVER-stroke trialの安全性データを独立データ安全性監視委員会(DSMB)が審査し、phase 2試験続行を推奨し、実施を15施設に拡張。2012年2月にCytomedixがAldagenを買収。2012年10月に初期データを発表。
		自家骨髄由来アルデヒドデヒドロゲナーゼ・ブライト(ALDHbr)細胞 ALD-301	重篤肢部虚血、末梢動脈障害、末梢血管疾患	米国	phase 2		Phase 1/2: 2006年10月(終了 2008年12月) phase 2: 2013年3月開始予定				Phase 1/2 完了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00392509。2012年2月にCytomedixがAldagenを買収。末梢動脈障害による間欠性跛行のphase 2はNIHのNational Heart, Lung, and Blood Instituteの資金で実施。
Cytonet Group	ドイツ	他家(heterologous)ヒト肝臓由来の細胞(肝細胞) HHLivC	児童の肝臓代謝異常(尿素サイクル異常症)	米国、カナダ	phase 2	2010年なかばにFDA申請、2012年7月に承認	Phase 2: 2010年12月(終了予定 2012年9月)				

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Cytonet Group 続き	ドイツ	他家 (heterologous) ヒト肝臓由来の細胞 (肝細胞) HHLivC	新生児や幼児を含む肝臓代謝異常(尿素サイクル異常症)	ドイツ	phase 2		Phase 2: 2008年 7月 (終了予定 2012年 9月)				SELICA V 試験。特に、5歳までの尿酸サイクルの酵素欠損異常対象。2012年1月の時点で患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00718627
Cytori Therapeutics, Inc.	米国	Celution™ Systemで採取した自家脂肪組織由来の幹細胞 ADRC	急性心筋梗塞	欧州	phase 1		Phase 1: 2007年 11月 (終了予定 2012年 11月)				2011年5月現在、すでに患者募集は終了しており、試験実施中。ST上昇型心筋梗塞治療用脂肪組織由来幹細胞 (ADRC) のランダム試験、APOLLO試験として開始。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00442806。2012年1月、患者14名を対象とした前向き無作為二重盲検プラセボ対照、実施可能性試験 (phase 1/2a) の結果を米国心臓病学会誌で発表。
		Celution™ Systemで採取した自家脂肪組織由来の幹細胞	慢性心筋虚血	欧州	phase 1		Phase 1: 2007年 1月 (終了 2012年 1月)				血管再形成不可能な心筋虚血の治療用ADRCのランダム試験、PRECISE 試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00426868 2011年12月、慢性心筋虚血を対象としたATHENA試験用に、Celution® System の IDE申請。
		Celution™ Systemで採取した自家脂肪組織由来の幹細胞を利用	心筋虚血	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年6月 (終了予定 2017年12月)				2011年12月、慢性心筋虚血治療Phase 1/2試験を開始するために、Celution® System の「治験用医療機器に対する適用免除 (IDE)」を申請。2012年6月に試験開始。血管再形成不可能な心筋虚血治療用ADRCの安全性や実現性評価のための前向きランダム二重盲検試験、ATHENA試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01556022。2012年1月、FDAより、ATHENA試験開始用に、IDE承認。2012年10月に最初の患者を登録。
		Celution™ Systemで採取した自家脂肪組織由来の幹細胞 ADRC	急性心筋梗塞	欧州	Phase 2		Phase 2: 2012年 9月 (終了予定 2017年 9月)				2012年7月現在、患者募集はまだ開始していない。ST上昇型急性心筋梗塞治療用ADRCの冠動脈内投与の安全性と効能評価、ADVANCE試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01216995。2011年11月、Celution® がヨーロッパCEマーク承認。
Dendreon Corporation	米国	自家樹状細胞 (Sipuleucel-T)	転移性去勢抵抗性前立腺癌	米国	phase 2		Phase 2: 2011年11月 (終了予定 2017年3月)				以前のDendreon臨床試験SP-11(NCT00779402) で治療を受けた患者対象。登録予定患者数 90名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01338012。
		自家樹状細胞 (Sipuleucel-T) (製品名 PROVENGE®)	前立腺癌	米国	販売承認申請					2012年2月 EMEA	2012年2月、EMEAに販売承認申請。米国では、2006年11月には、FDAにBLA申請済み。
		自家樹状細胞 (DN24-02)	尿路上皮癌	米国	phase 2		Phase 2: 2011年6月 (終了予定 2016年6月)				DN24-02 は、HER2/neu に対する免疫反応を刺激するため、自家樹状細胞を抗原の融合タンパクで感作した、免疫療法細胞製品。登録予定患者数 180名。患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01353222。
		自家樹状細胞 (Sipuleucel-T)	非転移性前立腺癌	米国	phase 2		Phase 2: 2011年9月 (終了予定 2014年8月)				非転移性前立腺癌患者におけるSipuleucel-Tとアンドロゲン除去療法の連続療法。患者募集してはならず、実施中。登録患者数60名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01431391。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Dendreon Corporation 続き	米国	自家樹状細胞 (Sipuleucel-T)	転移性去勢療法抵抗性前立腺癌	米国	phase 2		Phase 2: 2011年12月(終了予定 2015年7月)				Sipuleucel-Tとアビラテロン(Abiraterone)の併用療法と連続療法比較試験。予定登録患者数 60名。患者募集してはならず、実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01487863。
ERYtech Pharma	フランス	L-アスパラギナーゼ封入他家赤血球 (ERY-ASP, GRASPA®)	急性リンパ性白血病	ベルギー、フランス	phase 2/3		2009.12開始、2013.03完了予定				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01518517
		L-アスパラギナーゼ封入他家赤血球 (ERY-ASP, GRASPA®)	高齢者の急性リンパ性白血病	フランス	phase 2		2009.04開始、2012.10完了予定				
		L-アスパラギナーゼ封入他家赤血球 (ERY-ASP, GRASPA®)	膵臓がん	フランス	phase 1完了		2009.11開始、2011.03完了				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01523808
Fibrocell Technologies, Inc. (旧 Isologen, Inc.)	米国	自家線維芽細胞 LAVIV™ (azficel-T),	顔面皺・縦溝	米国	phase 2完了		Phase 2: 2007年3月(終了 2008年6月)				顔面皺・縦溝対象に、Isologen Therapy™(登録商標)Phase 2を2007年3月開始、2008年6月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00654654。2009年、Isologen は破産し、Fibrocell Technologies, Inc. となった。Fibrocell Technologies, Inc. はFibrocell Science, Incの子会社。
		自家線維芽細胞 LAVIV™ (azficel-T),	にきびの瘢痕	米国	phase 2/3完了			2007年11月	2009年3月		顔面ざ瘡瘢痕対象に、Isologen Therapy™(登録商標)Phase 2/3を、2007年11月開始、2009年5月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00642642。2009年、Isologen は破産し、Fibrocell Technologies, Inc. となった。Fibrocell Technologies, Inc. はFibrocell Science, Incの子会社。
Forticell Bioscience, Inc. (旧 Ortec International, Inc.)	米国	他家二層型細胞基質(繊維芽細胞+ケラチノサイト) OrCel®	慢性静脈鬱滞肢部潰瘍	米国	phase 3完了					2005年4月 PMA申請	2005年4月のPMA申請以来、FDAの同意を得られず、臨床試験の追加等を実施。2011年12月時点でも新たな治験の必要性を指摘されている。
		他家二層型細胞基質(繊維芽細胞+ケラチノサイト) OrCel®	糖尿病性下肢潰瘍	米国	phase 3 FDA実施承認			2008年 FDA承認			
Gamida Cell Ltd.	イスラエル	他家臍帯血由来幹細胞、体外増殖処理、NiCord®	鎌状赤血球病 (sickle-cell anemia)	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年4月(終了予定 2014年3月)				Phase 1/2 を2012年4月に開始、2012年11月に最初の患者登録。サラセミア(地中海貧血)も対象。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01590628

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Gamida Cell Ltd.続き	イスラエル	低分子化合物を利用して短時間でex vivo増殖させた自家臍帯血由来幹細胞 StemEx®	血液悪性腫瘍(白血病、リンパ腫、ホジキンス病、非ホジキンス病など)	米国欧州ほか	phase 2/3 (phase 3)			2007年10月	予定: 2013年12月		ExCell Trialとして2007年10月開始、2012年2月、患者登録目標100名の登録を終了。米国及び欧州でorphan drug status指定、2010.06にFDAのfast track designationを獲得、TEVA Pharmaceutical Industries と合弁で開発中。2007.11にinternational, pivotal registration ExCell studyで最初の患者にStemEx®(登録商標)を移植、single arm, multi-center ExCell studyで2006.10にFDAよりSpecial Protocol Assessment取得。特許技術は、造血系前駆細胞(HPC)を機能を維持したまま増殖させる技術、低分子を利用して、分化、ホーミング、移植定着能操作、候補品StemEx®(登録商標)がphase 1/2で効果があったので、骨髄破壊的治療により重傷な造血系悪性腫瘍患者を対象。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00469729 2013年製品販売開始を計画。2013年2月にphase 2/3でprimary endpointを達成したと発表。
		他家臍帯血由来幹細胞、体外増殖処理、NiCord®	急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2010年11月(終了予定2012年12月)				Phase 1/2 を2010年11月に開始、2012年9月に患者登録完了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01221857
		低分子化合物を利用して短時間でex vivo増殖させた自家臍帯血由来幹細胞 StemEx®	血液悪性腫瘍	米国	phase 2		Phase 2: 2010年1月(終了予定2013年1月)				Phase 2 を2010年1月に開始、2011年12月現在患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01484470。2012年5月、Phase 3用に1千万ドルを集め、2012年末には結果を出し、2013年に販売開始予定。
Garnet BioTherapeutics (旧 Neuronix)	米国	骨髄由来 他家成人幹細胞 (NX-CP105、GBT009)	急性心筋梗塞	米国	phase 1 終了		phase 1: 2006年4月(終了2008年9月?)				登録患者数 18名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00361855。Neuronix社を2009年5月に買収。手術による瘢痕防止軽減用にPhase 2試験を2009年に計画。
		骨髄由来 他家成人幹細胞 (NX-CP105、GBT009)	乳房再建術後の切開創傷	米国	phase 2		2010年1月開始、2011年7月終了予定				2010年2月に最初の患者を登録 ClinicalTrials.gov identifier: NCT01053897

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Genzyme	米国	マトリックス誘導性自家軟骨細胞 (MACI®)	関節軟骨異常	欧州(チェコ、フランス、オランダ、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、UK)	phase 3			2010年12月	予定 2015年3月		大腿頰の関節軟骨異常治療用、マトリックス誘導性の自家軟骨細胞移植の試験 MACI00206 [NCT00719576]参加者の延長試験。登録患者数 144名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01251588。
Harvest Technologies Corporation	米国	自家骨髄細胞	うっ血性心不全	ドイツ、インド、ベルー	phase 1		2011年2月(終了予定、2014年10月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01299324
		自家骨髄細胞	うっ血性心不全	インド	phase 1/2		Phase 1/2: 2010年5月(終了予定 2013年12月、第1次終了予定 [主要転帰判定用データ収集最終日] 2012年12月)				冠動脈バイパス術と同時に同社のSmartPReP2 BMAC Systemを用いて調製した自家骨髄細胞を心筋に注入、2010年5月開始、2012年3月の時点で患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01061580
		自家骨髄細胞	うっ血性心不全	米国	phase 1/2		2011年2月(終了予定、2013年3月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01074099
		自家骨髄細胞	重篤肢部虚血	米国	phase 3		Phase 1/2: 2007年12月(終了 2010年4月)	2011年5月	予定 2014年6月(第1次終了 [主要転帰判定用データ収集最終日] 2013年1月)		同社のSmartPReP2 BMAC Systemを用いて調製した自家骨髄細胞(BMAC)の安全性と効能評価。2011年5月開始、2012年5月の時点で患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01245335
Healthpoint	米国	増殖しないように処理した他家ヒト皮膚細胞(新生児由来のケラチノサイトと線維芽細胞) HP-802-247	非メラノーマ性皮膚がん	米国	phase 2 終了		phase 2: 2011年5月(終了 2012年7月)			Mohs Micrographic Surgery Patients。2011年12月の時点で、既に患者募集は終了し、実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01359735。	

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Healthpoint 続き	米国	増殖しないように処理した他家ヒト皮膚細胞(新生児由来のケラチノサイトと繊維芽細胞)HP-802-247	静脈性下腿潰瘍	米国、カナダ	Phase 3		Phase 2: 2009年2月(終了 2011年7月)	2012年 8月	2014年8月 予定		静脈性下腿潰瘍治療用、生きてはいるが放射線照射で増殖できないようにしたケラチノサイトと繊維芽細胞(HP802-247)のフィブリン溶液とトロンビン溶液)HP-802-247、2012年8月、phase 2b試験の結果を学会誌Lancetに発表。安全性と効能評価試験。登録患者予定数は440名。現在患者募集中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01656889。
Histogenics Corp.	米国	自家軟骨細胞、NeoCart®	軟骨組織再生	米国	phase 3		Phase 2: 2006年12月(終了予定 2013年1月)	2010年5月	予定 2015年3月(第1次終了予定 [主要転帰判定用データ収集最終日] 2013年1月)		Dr. Shuichi Mizuno(Brigham and Women's Hospital)の技術をベースにした軟骨修復、Stryker Corp.、高木産業などが出資、自家培養軟骨、NeoCart®Phase2は、2006年12月開始、2012年6月の時点で既に患者登録は終了し、試験実施中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00548119。 2012年6月、Grade III 軟骨損傷に対するNeoCartの2年にわたるphase 2 試験の結果を発表。NeoCartは、比較的安全であり、治療後6ヶ月でかなりの回復がみられ、2年間にわたる効能大、多くの患者に効果を示した。Phase 3 を2010年5月開始。2012年6月の時点で、患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01066702
HomeoTherapy Co., Ltd	韓国	他家骨髄由来クローン間葉系幹細胞Homeo-GH	移植片対宿主病(GVHD)	韓国	phase 1 終了		phase 1: 2010年11月(終了 2012年6月)				移植片対宿主病治療用他家骨髄由来クローン間葉系幹細胞の静脈内投与の安全性および効能評価試験、phase 1は、2012年6月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01318330。
HRA Pharma (旧 Celogos)	フランス	自家筋芽細胞 RCD-2	便失禁	フランス	phase 2						
		自家筋芽細胞 RCD-1(Rational Cell Design (RCD))	腹圧性尿失禁	フランス	phase 2						2008年初に成果を発表予定、候補品は、Rational Cell Design (RCD)シリーズ、生体組織を再主し、特許技術により細胞を培養して、冷凍・解凍後、その細胞ベースの産物を投与するシステム、RCD-1は、第一世代の細胞ベース製品で、尿失禁治療に開発、現在Phase 2
Innocell	韓国	活性化自家Tリンパ球 (Immuncell-LC)	神経膠芽腫	韓国	phase 3			2008年12月	2012年10月		登録患者数180名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00807027。
		活性化自家Tリンパ球 (Immuncell-LC)	膵臓がん	韓国	phase 2		phase 2(2009.11-2010.11)				
Innovacell Biotechnologies AG	オーストリア	ICES 15	便失禁	欧州	phase 1/2終了						
		自家筋芽細胞 ICES 13	腹圧性尿失禁	欧州11か国	phase 3		Phase 1/2: 2009年8月(終了 2011年2月)	2012年4月?			2012年4月末、欧州数か国で、登録患者370名を対象とした、他施設共同Phase 3試験開始を発表。2013年には結果取得し、EMAより欧州販売承認の見込み。 Phase 1/2 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01355133。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Intercytex, Inc.	イギリス	他家皮膚線維芽細胞ICX-RHY (VAVELTA®)	劣性栄養障害性表皮水疱症	イギリス	phase 2		Phase 2: 2011年3月				EMAにより先端医療医薬品(ATMP)として指定され、既に臨床試験で使用されてきており、ICX-RHYはEUによりオーファンドラッグに指定され、今回のPhase2試験は、規制認可取得へ向けた第一歩となる。ロンドンのKing's college と患者慈善団体 DEBRA と共同で、遺伝性皮膚疾患 RDEB患者対象に、ICX-RHY phase 2 試験を 2011年3月に開始発表。
		他家皮膚線維芽細胞ICX-RHY (VAVELTA®)	アクネ癬痕、火傷	米国、イギリス	phase 2		Phase 2: 2011年				無修飾ヒト細胞を利用した皮膚と毛髪の再生用製品の開発、VAVELTA®(登録商標)は、皮膚修復用製品で、細胞保存液に皮膚線維芽細胞を保存しており、皮膚に注入する、アクネ癬痕、火傷患者対象にPhase 2実施中。アメリカ国防総省の同意による資金援助のもと、McGowan Institute for Regenerative Medicineと共同で、Pittsburgh University Hospitalにて2011年から実施。イギリスでも2011年後期にQueen Elizabeth Hospitalで試験開始。
ISTO Technologies, Inc.	米国	他家幼若軟骨細胞注射製剤 NuQu™	椎間板背痛		phase 2		2009年4月にFDAがIND承認 phase 2: 2012年10月開始(終了: 2018年6月予定)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01771471
		他家若年性軟骨細胞、Neocartilage Implant/DeNovo® ET	ひざ関節軟骨障害の軟骨再生(Grade 3 and 4)	米国	phase 3		2006年6月にFDAがIND承認	2011年7月	2019/7/1(第1次終了[主要転帰判定用データ収集最終日] 2014年7月)		ISTO社とZimmer社が共同で実施。Phase 3 試験を2011年7月開始。患者登録予定は225名。2012年2月の時点で患者募集中。2012年2月、Phase3の開始を正式発表。終了予定は2019年7月。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01400607。骨、脊椎、関節等、脊髄、スポーツ医学、外傷治療の細胞治療、PLGA-ヒアルロン酸ベースのバイオ材料開発、候補品の一つ、DeNovo ETは、足場材料を使わない生きた軟骨インプラントで、軟骨再生を促進する。
JW CreaGene	韓国	自家樹状細胞 CreaVax-HCC	肝癌	韓国、日本	phase 2	2008年 phase 1/2 承認、2010年 phase 2承認					がん免疫細胞療法
		自家樹状細胞 CreaVax-PC	前立腺癌	韓国	phase 1/2a						がん免疫細胞療法
		自家樹状細胞 CreaVax-RA	慢性関節リウマチ	韓国	phase 1	2011年 phase 1承認					樹状細胞の免疫調節作用を活用

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Living Cell Technologies Limited	ニュージーランド	異種βタ腺島細胞DIABECCELL®	I型糖尿病	ニュージーランド	phase 2		Phase 2: 2009年7月(終了予定2014年10月)				ロシアで行なったphase 1/2に基づく。登録患者数16名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00940173。
		異種βタ腺島細胞DIABECCELL®	I型糖尿病	アルゼンチン	phase 2		Phase 2: 2012年11月(終了予定2014年12月)				phase 1/2 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01739829。アルギン酸マイクロカプセルに封入し拒絶反応を防いだβタ腺島細胞、大塚製薬工場との合併Diatranz Otsuka Limited向け。NZでは2009年6月治験承認オープンラベル試験。登録予定患者数20名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01736228。
		異種豚由来脈絡叢(=choroid plexus)細胞NTCELL	パーキンソン病(Parkinson's disease)	ニュージーランド	phase 1/2		2013年3月開始予定2014.09終了予定				
Macrocare	イスラエル	他家白血球細胞混合物CureXcell	糖尿病性慢性潰瘍	米国、カナダ、イスラエル	phase 3			2011年8月	予定2015年11月		2012年末の時点で患者募集中。登録予定患者数375名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01421966。
Medgenics Medical Israel Ltd.	イスラエル	EPODURE Biopump(自家皮膚組織)	貧血(慢性腎臓病)	イスラエル	phase 1/2		2008年8月開始				遺伝子操作によりエリスロポイエチンEPOを産生できるようにした自家皮膚組織 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00542568
		EPODURE Biopump(自家皮膚組織)	貧血(末期腎臓病)	イスラエル	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年3月(終了予定2014年7月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01555515
		InfraDure Biopump(自家皮膚組織)	再発C型肝炎	イスラエル	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年10月(終了予定2012年3月)				遺伝子操作によりインターフェロンα2bを産生できるようにした自家皮膚組織 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01430000
		InfraDure Biopump(自家皮膚組織)	genotype 3 C型肝炎	イスラエル	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年10月(終了予定2013年11月)				経口Ribavirin投与と併用 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01433133
Medipost Co Ltd.	韓国	臍帯血間葉系幹細胞(PROMOSTEM®)	移植片対宿主病	韓国	phase 1/2 終了		Phase 1/2: 2012年1月(終了2012年12月)				登録患者数30名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01549665)
		他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞PNEUMOSTEM®	気管支肺異形成症	韓国	phase 1 終了		Phase 1: 2010年12月(終了2011年12月)				気管支肺異形成症の未熟児治療用他家(=同種)ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞 PNEUMOSTEM®の安全性と効能評価試験、phase 1、2011年12月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01297205。Phase1の追跡調査を2011年9月開始、2013年12月終了予定(ClinicalTrials.gov Identifier: CT01632475)。2012年5月にphase 2を申請、承認済み。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Medipost Co Ltd.続き	韓国	他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞 NEUROSTEM®-AD	アルツハイマー病型の認知症	韓国	phase 1 終了		phase 1: 2011年2月(終了2011年12月)				アルツハイマー病型の認知症治療用他家(=同種)ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞 NEUROSTEM®-ADの安全性と効能評価試験、phase 1は、2011年12月に終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01297218。
		他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞 PROMOSTEM®	急性白血病、他家HSCT(造血系幹細胞移植)用術後補助[アジュバント]療法	韓国	phase 1/2 終了		Phase 1/2: 2008年8月(終了2010年2月)				急性白血病に対する他家HSCT用術後補助療法として、他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞、PROMOSTEM投与の安全性と効能評価、phase 1/2 試験は、2010年2月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00823316。
		他家ヒト臍帯血由来間葉系幹細胞 CARTISTEM®	外傷性、または変性性的変形性関節症	米国	phase 1/2	2011年1月にIND申請、2月にFDAが承認	Phase 1/2: 2012年11月(終了予定2015年1月)				登録予定患者数12名。患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01733186。
Medistem Inc.	米国	他家子宮内膜再生細胞(ERC)	うっ血性心不全	米国	phase 1/2						Non-Revascularizable IschEmic Cardiomyopathy treated with Retrograde COronary Sinus Venous DELivery of Cell TheRapy (RECOVER-ERC) trialの最初の5例の結果を2012年6月に報告
		他家子宮内膜再生細胞(ERC)	抹消血管障害、重症肢虚血	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年5月(終了予定2013年7月)				子宮内膜再生細胞による肢虚血治療の安全性と実現可能性評価。2012年5月開始。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01558908。2012年1月に、ロシアのライセンスERCellと、心不全患者対象ERC治療試験実施についてロシアの規制当局の承認を獲得。2012年3月には、ERCellと共同で、ロシアでのERCの臨床試験対象に腎、肺、抹消血管障害を追加することを発表していた。2012年7月、Medistem社および中国のConglomerate, Shanghai Jia Fu Medical Apparatus Incは、最初の患者2名を治療したと発表。
Mesoblast Limited	オーストラリア	他家間葉系前駆細胞とマトリクスの組合せ NeoFuse	腰椎後側方固定術を要する患者	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2007年10月(終了予定2012年10月)				NeoFuse(他家の間葉系前駆細胞)をMedtronic Sofamor Danek開発のMasterGraft Resorbable Ceramic Granules をキャリアーとして併用し、投与する方法、2007年10月開始、2012年5月の時点で既に患者募集は終了しており、試験実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00549913
		他家成人間葉系前駆細胞 MSB-CAR001	前十字靭帯再構築	オーストラリア	phase 1/2		Phase 1/2: 2009年3月(終了2014年6月、第1次終了2013年6月)				前十字靭帯再構築(Anterior Cruciate Ligament Reconstruction)6週間後の患者におけるMSB-CAR001の安全性と効能評価試験。2009年3月開始、2012年4月の時点で、患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01088191

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要	
Mesoblast Limited続き	オーストラリア	他家成人間葉系前駆細胞(MPC)	2型糖尿病	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年4月(終了予定 2014年8月、第1次終了予定 2012年8月)				2012年1月FDAよりPhase 2 開始の承認を受ける。2型糖尿病治療用、3種類の用量の間葉系前駆細胞(MPC)を静脈内投与し、その安全性と認容性を評価。2012年4月開始、患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01576328	
		他家間葉系前駆細胞とマトリクスの組合せ NeoFuse	腰椎椎体間固定術を行う変性円板疾患	米国	phase 2	2010年4月FDAにIND申請、5月にはFDAが承認という最小30日間での認可。	2009年9月(終了予定: 2014年7月)				変性円板疾患治療腰椎椎体間固定術に伴うNeoFuseの安全性と効能予備評価試験。患者登録予定24名。2010年6年開始、2011年11月の時点で既に患者募集は終了、試験は実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00996073 2013年1月にphase 2でpositiveなデータが得られたと発表。	
		他家間葉系前駆細胞とマトリクスの組合せ NeoFuse	前頸椎椎間板切除及び融合を受ける変性円板疾患	オーストラリア	phase 2		Phase 2: 2010年6月(終了予定 2013年6月、第1次終了予定 2012年6月)					変性円板疾患の治療の前頸椎椎間板切除及び融合に伴うNeoFuseの安全性と効能予備評価試験。患者登録予定12名。2010年6月開始、2011年6月の時点で既に患者募集は終了し、試験実施中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01106417
		他家間葉系前駆細胞とマトリクスの組合せ NeoFuse	前頸椎椎間板切除を要する変性円板疾患	米国	phase 2		Phase 2: 2010年6月(終了予定 2014年6月、第1次終了予定 2013年6月)					2つ以上の隣接頸椎体板の変性円板疾患治療としての前頸椎椎間板切除に伴うNeoFuseの安全性と効能予備評価試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01097486
		他家成人間葉系前駆細胞(MPC)	変性円板疾患	米国、オーストラリア	phase 2		Phase 2: 2011年8月(終了予定 2015年7月、第1次終了予定 2013年7月)					椎間板起因の腰痛治療用、培養増殖させた同種成人間葉系前駆細胞(MPC)とヒアルロン酸併用の安全性と効能予備評価試験。全米13~15箇所、オーストラリア1箇所を実施、患者募集中。2012年4月の時点で患者募集数100名中50%が既に登録。椎間板疾患を手術をせずに、MPCを経皮投与する治療法。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01290367
		他家間葉系前駆細胞	加齢性黄斑変性症	シンガポール	phase 2承認							2011年10月、加齢性黄斑変性症の幹細胞治療phase 2試験実施について、シンガポールの規制機関、Singapore Health Sciences Authority (HSA)より承認。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Mesoblast Limited (Angioblast Systems, Inc.)	オーストラリア	他家間葉系前駆細胞	急性心筋梗塞	米国	phase 1/2		Phase 1/2: 2008年3月 (終了予定 2013年12月)				2007年5月にphase 2I のINDをFDAが承認、カテーテルで幹細胞を導入。オーストラリアHanson Instituteが特許保有、整形外科分野のライセンス供与を受けたオーストラリアMesoblast Ltd. と共同開発。Cordis Biosense NogaStarTM マッピングカテーテル with the Biosense MyostarTM左心室投与カテーテル を使用。2010年2月の段階で、University of Minnesota/Minneapolis Heart Institute、Texas Heart Institute/St. Luke's Hospital で現在患者登録中、phase 1/2。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00555828。2010年12月、MesoblastがAngioblastを買収。
		他家間葉系前駆細胞Revascor™	心不全 (heart failure)	米国	phase 2		Phase 2: 2009年8月 (一次転帰 尺度用データ 収集最終日 2010年5月、終了 2011年2月)				National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)と共同。2011年7月の段階で、管理上の理由でNHLBIにより登録停止状態。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00927784。2010年12月、MesoblastがAngioblastを買収。
		他家間葉系前駆細胞	心不全	米国	phase 2 不明		Phase 2: 2008年8月	2013年中 に開始予定			細胞投与量3種類の経心内膜投与の実現性と安全性を検証。Mercy Gilbert Medical Center を含む米国6か所で実施していたが、2010年以来進行状況詳細不明。患者募集は終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00721045 2010年AngioblastはMesoblastに買収。
Miltenyi Biotec	ドイツ	CD133+自家骨髄由来幹細胞	心筋虚血 または冠動脈疾患のCABG手術	ドイツ	phase 3			2009年7月	予定 2013年12月		CABG手術に加えて、心筋内投与の効能評価。登録予定患者数142名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00950274。
		CD133+自家骨髄由来幹細胞	心筋虚血 または冠動脈疾患のCABG手術	米国	phase 1		Phase 1: 2010年1月 (終了予定 2014年7月)				手術中心筋内投与の実現可能性と安全性の評価。登録予定患者数23名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01721902。
Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国	他家セラチノサイトKeraheal-Allo	熱傷	韓国	phase 1/2		2011年2月 FDAが承認				
MolMed S.p.A.	スペイン	HSV-TK engineered lymphocytes	高リスク白血病患者、その他血液性悪性腫瘍への造血幹細胞移植の際のGVHD防止	欧州(ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、イギリス)	phase 1/2		Phase 1/2: 2002年7月 (終了予定 2013年3月)				TK007。登録予定患者数57名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00423124。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
MolMed S.p.A.続き	スペイン	同種(他家)T細胞TK-008	高リスク白血病患者、その他血液性悪性腫瘍への造血幹細胞移植の際のGVHD防止	米国、欧州(ベルギー、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、スペイン)	phase 3		2010年2月	予定 2016年6月			TK008。HSV-TkdナーT細胞の効能評価。登録予定患者数170名。患者登録中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00914628。
Neostem (Amorcyte Inc.)	米国	自家骨髄由来CD34+幹細胞(AMR-001)	ST上昇心筋梗塞後の心機能保存	米国	phase 2		Phase 2: 2011年12月(終了予定 2016年6月)				2011年 NeostemがAmorcyte社を買収。ST上昇心筋梗塞患者対象。登録予定患者数 160名。患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01495364。
Neuralstem, Inc.	米国	他家脊髄幹細胞 NSI-566	筋萎縮性側索硬化症	米国	phase 1		Phase 1: 2009年1月(終了予定 2013年2月)				2008年12月にFDAにIND申請、2009年2月にclinical hold、2009年9月にIND承認、2009年12月にEmory UnivのIRBが治験承認、2010年1月に最初の患者に投与。2011年2月にFDAよりオープン指定。ClinicalTrials.gov Identifier: CT01348451。2011年10月、最初の12名の患者の治療経過を検討し、FDAが頸部投与試験を承認。それまでは、腰部投与のみ実施されていた。2012年3月、治療を受けた最初の12名の患者について、安全性評価の結果を発表。2012年8月、phase 1 終了。2012年第四四半期にメキシコでphase 1/2開始予定
		他家脊髄幹細胞 NSI-566	虚血性脳卒中	中国	phase 1/2		2012年9月にSFDAが承認、2013年から開始予定				中国子会社Neuralstem Chinaが実施
		他家脊髄幹細胞 NSI-566	慢性脊髄損傷(chronic spinal cord injury)	米国	phase 1	2013年1月にFDAがIND承認	phase 1: 2013年4月開始予定、 2014年12月終了予定				2013年1月にFDAがIND承認
Northern Therapeutics, Inc.	カナダ	ヒト内皮NO-synthase(eNOS)遺伝子導入した自家骨髄由来内皮前駆細胞	肺動脈高血圧	カナダ	phase 1		Phase 1: 2006年5月(終了予定 2013年3月)				MaxCyte社の遺伝子導入技術、2006年5月開始。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00469027。
Northwest Biotherapeutics	米国	自家樹状細胞(製品名DCVax®-L)	神経膠芽腫	米国	phase 3			2006年12月	2013年6月		登録予定患者数300名。患者募集中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00045968。
Organogenesis Inc.,	米国	自家ヒト皮膚線維芽細胞上にヒトケラチノサイトの2層構造VCT01	創傷	カナダ	phase 1/2		2011年6月(終了予定: 2012年10月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01292122 2012.12terminated

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Osiris Therapeutics, Inc.	米国	他家間葉系幹細胞 Chondrogen™ (登録商標)	局所内側半月板切除術	米国	phase 1/2 終了		Phase 2: 2005年9月 (終了 2008年2月)				局所内側半月板切除術後、Chondrogen™の関節内注射の追跡試験。2010年8月の時点で、進行状況不明。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00702741
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	急性心筋梗塞	米国、カナダ	phase 2		Phase 2: 2009年3月 (終了予定 2016年2月、一次終了予定[一次転帰尺度用データ収集最終日] 2011年12月)				急性心筋梗塞後の、Prochymal®静脈内投与。患者登録は、2012年7月の時点で、既に終了しており、試験実施中。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00877903
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	若年性I型糖尿病	米国	phase 2 終了		Phase 2: 2008年6月 (終了 2010年12月)				2007.10にJuvenile Diabetes Research Foundation と提携。2010年5月に米国FDAよりOrphan Drug指定。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00690066
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	慢性閉塞性肺疾患	米国	phase 2 終了		Phase 2: 2008年4月 (終了 2010年12月)				COPDに対するProchymal™反復投与の効能と安全性評価試験。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00683722。
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	クローン病	米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド	phase 3			2007年5月	終了予定 2014年12月		Placeboとの対照試験、2012年5月の時点で、患者登録中(270名)。2006年にFDAよりFast Track designation を獲得。中程度から重度のクローン病患者対象に、寛解誘導目的の静脈内投与の安全性と効能評価試験。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00482092。
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	クローン病 (Crohn's disease)	米国、オーストラリア、ニュージーランド	phase 3			2010年9月	終了予定 2013年6月 (一次終了予定 2012年12月)		2012年5月の時点で、患者登録中。中程度から重度のクローン病患者で、以前にRemestemcel-L 誘導治療を受けた患者対象に、PROCHYMAL® (Remestemcel-L) 投与の安全性と効能評価試験。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01233960。
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	新規に診断された急性移植片対宿主病	米国、オーストラリア、カナダ	phase 3 終了			Phase 3: 2007年9月	2010年5月		新規に診断された急性移植片対宿主病患者でコルチコステロイドを併用したProchymal™投与の効能と安全性評価。試験終了。、2007年10月にFDAよりphase III pivot臨床試験の開始承認取得、2007年12月にFDAよりFast Track designation を獲得。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00562497。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要	
Osiris Therapeutics, Inc. 続き	米国	他家間葉系幹細胞 Prochymal™	ステロイド不応性急性移植片対宿主病	米国、カナダ、オーストラリア	phase 3 終了		phase 2: 2006年2月(終了2008年9月)	Phase 3: 2006年7月	2009年5月		試験完了、2005年1月にFDAよりFast Track designation を獲得、2005年12月にFDAより、2007年1月EMAよりOrphan Drug 指定獲得、2009年1月に成人対象にexpanded access program 承認、2009年1月にFDAとpre-Biologics License New Drug Submission (NDS)の初期評価を終了し、完全な審査に移行。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00366145。	
		他家間葉系幹細胞 Prochymal™	クローン病	米国、カナダ	phase 3 終了			2007年10月	2009年7月		Placeboとの対照試験、患者登録(88名)、2009年7月終了。2006年にFDAよりFast Track designation を獲得。治療不応性の中程度から重度のクローン病患者対象に、静脈内投与の安全性と効能評価試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00543374。	
Pharmicell Co Ltd.	韓国	自家骨髄由来間質細胞 Cerecellgram-spine	慢性脊髄損傷	韓国	phase 2/3			phase 2/3: 2008年8月(終了予定: 2014年12月)			2007年にphase 2/3 IND承認。2011年11月現在続行中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01676441	
		自家骨髄由来間葉系幹細胞 Hearticellgram-AMI	急性心筋梗塞	韓国	phase 3		2012年12月開始予定 2014年1月終了予定				Long-term Efficacy and Safetyの検証 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01652209	
		自家骨髄由来間葉系幹細胞 MSC1、Cerecellgram-stroke	急性虚血性脳梗塞	韓国	phase 3					2016.02予定		2011年11月現在続行中。 NCT01716481
		自家骨髄由来間葉系幹細胞 Livercellgram	アルコール性肝硬変	韓国	phase 3 完了、製造販売承認申請中						2012年7月(KFDA)	
Pluristem Therapeutics Inc.	イスラエル	他家胎盤由来接着性間質細胞 PLX	無形性骨髄	イスラエル	phase 1		2012年5月				骨髄移植に失敗した患者に対するPLX細胞による治療について、イスラエルでフェーズIを行っている。2012年5月には、イスラエルのHadassah Hebrew University Medical Centerで実施した、無形性骨髄により2回の骨髄移植を受けたものの治療できなかった7歳の女児に対するコンパシオネートユース(人道的使用)の結果を発表。骨髄移植に失敗した患者に対する細胞治療は2015年と、最も早く承認される可能性がある。2012年8月にFDAにオーファンドラッグの申請。	

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Pluristem Therapeutics Inc. 続き	イスラエル	他家胎盤由来接着性間質細胞 PLX-PAD	重篤肢部虚血	ドイツ、米国	phase 1 終了	ドイツ: 2008.12 米国: 2009.03	Phase 1: ドイツ、2009年6月(終了2012年6月)、米国、2009年8月(終了2011年10月)				<ul style="list-style-type: none"> 2008年12月にドイツPaul Ehrlich InstituteにInvestigational Medicinal Product Dossier (IMPД)申請、2009年6月にPEIがClinical Trial Application承認、2009年7月、ドイツで最初の患者登録、ドイツでは2012年6月終了(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00919958) 2009年1月に米FDAにIND申請、2009年3月にFDAがIND承認、2009年9月米国で最初の患者登録、米国では2011年10月終了(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00951210)。2010年1月に最初の中間成果を報告、PLX-PADの筋肉内投与。Phase 3準備中であることを2012年7月に発表。
		他家胎盤由来接着性間質細胞 PLX-PAD	股関節置換術の際に行われる殿筋切離による筋損傷	ドイツ	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年11月開始				2012年8月にドイツPEIよりphase 1/2 試験実施の承認を受ける。完全股関節形成術後のダメージを受けた臀部筋肉再生のためのPLX-PAD筋肉内投与の安全性と効能評価。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01525667
		他家胎盤由来接着性間質細胞 PLX-PAD	間欠性跛行	ドイツ、米国	phase 2		phase 2: 2012年8月				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01679990 2012年4月に米国FDAより、2012年8月にドイツPEIより、phase 2 試験実施の承認を受け、2012年8月開始。Phase 2では、筋肉内投与で、PLX-PADの2種類の投与量の安全性と効能を評価。対象患者は、150名、Fontaine Ⅱ度、Rutherford 分類2-3。
		他家胎盤由来接着性間質細胞 PLX	パージャール病(閉塞性血栓性血管炎)	インド	phase 2 承認						2012年8月、パージャール病治療PLX細胞投与の臨床試験、phase 2の実施を、インドの Indian Ministry of Healthが承認。2011年8月には米国FDAが、PLX細胞をパージャール病治療用オーファンドラッグに認定。Phase 2 試験完了後は、phase 3 を米国、欧州、インドで実施予定。
PROMETHEA Biosciences S.A./N.V.	ベルギー	ヒト成人肝組織由来他家肝前駆細胞HepaStem	小児の Crigler-Najjar Syndrome 及びUrea Cycle Disorders	イギリス、ベルギー	phase 1/2		2012年開始				2012年5月にベルギーで最初の患者に投与、European Commissionより2008年5月にurea cycle deficiency (Ornithine Transcarbamylase Deficiency disease)で、FDAより2012年1月にUrea Cycle Disorders、同3月にCrigler-Najjar Syndromeでオーファン指定を取得
ReNeuron Group Plc.	イギリス	他家神経幹細胞 CTX0E03 (ReN001)	脳卒中	英国	phase 1		Phase 1: 2010年6月				2009年1月に英Medicines and Healthcare Products Regulatory Agencyが、2010年2月にGene Therapy Advisory Committee (GTAC)が承認、2010年6月開始。2011年3月の時点で患者募集中、登録予定12名。PISCES 試験。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01151124。2012年8月、投与量を上げることについて、データ安全性監視委員会(Data Safety Monitoring Board、DSMB)クリアランスを受ける。2012年9月にMHRAにphase 2 clinical trial application提出、2013年中頃には、phase 2 試験を開始する見込み。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験申請)	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Research Center for cord blood application	韓国	他家臍帯血由来幹細胞	下肢虚血	韓国	phase 1						2011年11月現在実施中。
RNL Bio Company Ltd.	韓国	自家脂肪由来間葉系幹細胞	Buerger's Disease	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2007年12月(終了予定 2011年5月)				筋肉内注射、実施中 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01302015
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	大腿骨頭虚血壊死	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年5月(終了予定 2014年7月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01643655
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	腰部椎間板変性	韓国	phase 1/2		Phase 1/2: 2012年7月(終了予定 2013年4月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01643681
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	変性性関節炎	韓国	phase 1/2完了		Phase 1/2: 2008年12月(終了 2012年3月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01300598
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	重篤肢部虚血	韓国	phase 1/2完了		Phase 1/2: 2009年1月(終了 2011年4月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01663376
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	Romberg's Disease(進行性顔面半側萎縮)	韓国	phase 2完了		Phase 2: 2008年3月(終了 2010年2月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01309061
		自家脂肪由来間葉系幹細胞	脊髄損傷	韓国	phase1完了		Phase 1: 2009年7月(終了 2010年2月)				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01274975
SanBio Inc.	米国	他家骨髄由来間質細胞 SB623	慢性虚血性脳卒中	米国	phase 1/2a		Phase 1/2: 2011年1月(終了予定 2013年12月)				2010年6月にFDAがIND承認、2010年6月に帝人が日本で開発権獲得、2010年10月北米での開発で大日本住友製薬と提携。2012年2月の時点で患者募集中、登録予定数は18名。2011年9月、Stanford Universityで最初の患者が治療を受ける。University of Pittsburgh Medical Centerも実施施設となる。2012年3月の時点で、以前の卒中により慢性の身体障害をもつ患者総数18名中6名が無事SB623投与を受ける。2013年1月に第二コホートの登録開始。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01287936

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Shire Regenerative Medicine (Advanced Biohealing) 同(旧 Pervasis Therapeutics, Inc.)	アイルランド	他家新生児皮膚線維芽細胞／PGLLSスカフォールド (ABH001)	表皮水疱症	米国、オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、ポーランド、ポルトガル、スペイン	phase 3			2012.12	2015.03		ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01749306
		他家血管内皮細胞 Vascugel®	腎臓疾患末期血液透析アクセスのための動静脈グラフト	米国	phase 1/2 終了		Phase 1/2: 2006年7月(終了 2010年6月)				同種内皮細胞血管治療製品Vascugel®(登録商標)を臨床開発中、Phase1/2を2006年7月開始、2008.11.6発表によると、腎臓疾患末期患者(ESDR)対象に、血管新生の効果あり。2010年6月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00479180。Vascugelは米FDA及び欧州EMAよりオーファン指定、Shire plc社が、2012年4月に買収。
		他家血管内皮細胞 PVS-10200	末梢動脈障害	フランス	phase 1/2 終了		Phase 1/2: 2010年4月(終了 2012年10月)				抹消動脈障害患者の再狭窄治療用PVS-10200の2種類の容量の安全性評価。血管形成術でステント設置後、単回投与。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01099215、Shire plc 社が、2012年4月に買収。
SOTIO a.s.	チェコ	樹状細胞免疫療法DCVAC/Pca	前立腺癌	チェコ	phase 2		2012年春に phase 2開始				米欧でphase 3を計画中 Clinical Trial SP001 (Eudra CT: 2011-004735-32) Clinical Trial SP002 (Eudra CT: 2011-004986-34) Clinical Trial SP003 (Eudra CT: 2011-004985-14) Clinical Trial SP004 (Eudra CT: 2011-004967-65)
		樹状細胞免疫療法DCVAC/OvCa	卵巣腫瘍	チェコ	phase 1						phase 2 準備中(チェコとドイツ) Clinical Trial SOV01 (Eudra CT: 2012-004922-53) Clinical Trial SOV02 (Eudra CT: 2012-004923-19) Clinical Trial SOV03 (Eudra CT: 2012-004924-39)
StemCells, Inc.	米国	他家ヒト胎児脳由来中枢神経系幹細胞 HuCNS-SC	ペリツェウス・メルツバツハー病	米国	phase 1		Phase 1: 2009年11月(終了予定 2012年12月)				髄鞘形成不全を来す伴性劣性遺伝疾患、2008年12月にFDAがIND承認、2009年11月患者登録開始。登録患者予定数4名。2010年2月に最初の患者に投与、2012年5月の時点で既に患者登録終了し、2012年12月終了予定。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01005004。長期フォローアップを継続中(2011年6月開始。2012年5月の時点で既に患者登録は終了。2012年3月、治療を受けた患者4名全員の経過が良好であるという結果を学会で発表。2016年6月終了予定。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01391637)
		他家ヒト胎児脳由来中枢神経系幹細胞 HuCNS-SC	萎縮性加齢性黄斑変性症	米国	phase 1/2		phase 1/2: 2012年6月(終了予定 2014年3月)				2012年2月FDAより承認。Phase 1/2試験を2012年6月開始、2012年10月に最初の患者を登録。加齢性黄斑変性症治療としてHuCNS-SCの網膜下投与の安全性と予備効能評価。患者登録予定数16名。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01632527
		他家ヒト胎児脳由来中枢神経系幹細胞 HuCNS-SC	脊髄損傷 (spinal cord injury)	スイス	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年3月(終了予定 2016年3月)				2011年3月開始し、患者登録中。2011年12月、最初の cohorts 患者への細胞移植に成功したことを発表。2012年5月、phase1/2試験の最初に計画した暫定的な安全性評価の結果を発表。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01321333

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
Stemmedica Cell Technologies, Inc.	米国	他家骨髄由来間葉系幹細胞	虚血性脳卒中	米国	phase 1/2	2010.03	Phase 1/2: 2011年2月(終了予定 2014年5月)				2010年3月にFDAにIND申請、2010年4月にFDAが承認。2011年2月開始。2011年10月、第一コホートの患者登録終了し、治療実施。登録予定患者数は35名で、2012年3月の時点で患者登録中。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01297413 メキシコでも2010年に治験開始承認。
		他家骨髄由来間葉系幹細胞 (itMSC)	慢性心不全	メキシコ	phase 1/2						2012年5月、メキシコの規制当局(COFEPRIS、米国のFDAに相当)より、慢性心不全用治験phase 1/2実施の承認を得たと発表。
		Stemedyne-MSD (ヒト骨髄由来他家虚血耐性間葉系細胞)	皮膚の光老化	米国	phase 1/2a		2013.03開始予定、2016.03終了予定				2012年9月にFDAがIND承認 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01771679
		Stemedyne-MSD (ヒト骨髄由来他家虚血耐性間葉系細胞)	ST部分延長型心筋梗塞	米国	phase 2a		phase 2 2013.02開始 2016.05終了予定				2012年10月にFDAがIND承認、経皮経管冠動脈形成手術とステント挿入を受けた後、Stemedyne-MSDを静脈投与、既にカザフスタンでphase 2実施中、2012年4月に45名への投与の成果を学会発表。 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01770613
STEMPEUTICS RESEARCH PVT LTD	インド	他家骨髄由来間葉系幹細胞	急性心筋梗塞	インド	phase 1/2		Phase 1/2: 2009年4月(終了予定 2012年8月)				2009年3月にDrug Controller General of India (DCGI)が承認、2009年4月開始、患者登録完了、2012年8月終了予定。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00883727
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	虚血性脳卒中	マレーシア	phase 1/2		Phase 1/2: 2011年12月(終了予定 2013年5月)				2011年4月にマレーシア当局よりIND承認取得、 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01091701
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	下肢虚血	インド	phase 1/2		Phase 1/2: 2009年4月(終了予定 2012年8月)				2009年3月にインド当局よりIND承認取得、同種間葉系幹細胞筋肉内投与の安全性と効能を評価 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00883870、患者登録完了。
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	アルコール肝硬変	インド	phase 2		Phase 2: 2012年6月(終了予定 2015年5月)				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01591200

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要	
STEMPEUTICS RESEARCH PVT LTD 続き	インド	他家骨髄由来間葉系幹細胞	変形性関節症	インド、マレーシア	phase 2		インド: Phase 2: 2011年11月 (終了予定 2014年7月) マレーシア: Phase 2: 2011年9月 (終了予定 2013年2月)				インド:2011年1月にインド当局よりIND承認取得、 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01453738 マレーシア:2011年4月にマレーシア当局よりIND承認取得、 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01448434	
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	パージャール病による重篤肢部虚血	インド	phase 2		Phase 2: 2012年1月 (終了予定 2015年9月)				ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01484574	
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	慢性閉塞性肺疾患	インド	phase 2							患者登録中
		他家骨髄由来間葉系幹細胞	II型糖尿病	インド	phase 2							患者登録中
Stratatech	米国	ヒトケラチノサイト前駆細胞株 NIKS®から作製した他家皮膚組織 StrataGraft®	second degree, deep, partial-thickness burns	米国	phase 1b		Phase 1: 2011年9月 (終了予定 2013年9月、 一次終了予定 2012年 12月)				現在、火傷の治療を適応としたPOC(Proof of Concept)試験を実施中。STRATAGRAFTは2012年6月に、米FDAからオーファンドラッグの認定を受けた。2012年4月に途中経過発表。POC試験は2012年後半に完了する予定。登録患者予定数は20名。さらにブリッジング試験と呼ぶ小規模な臨床試験を実施した後、2014年から2015年にかけてフェーズIIIを行う計画だ。また、糖尿病性下肢潰瘍を適応とするフェーズI/IIを、2013年に開始する計画もある。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01437852。全層皮膚創傷(full-thickness skin wounds)を対象にしたPHASE 1/2を既に完了している(2006年7月~2008年4月: ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00618839)。	
t2cure GmbH	ドイツ	自家骨髄由来前駆細胞t2c001	慢性心疾患	ドイツ	phase 1/2						shock wave処置との組合せ、最近の開発状況不明	
		自家骨髄由来前駆細胞t2c001	慢性心疾患	ドイツ	phase 1/2完了						最近の開発状況不明	
		自家骨髄由来前駆細胞t2c001	拡張型心筋症	ドイツ	phase 1/2完了						最近の開発状況不明	
		自家骨髄由来前駆細胞t2c001	閉塞性血栓性血管炎	ドイツ	phase 1/2完了						2010.06、FDAがオーファン医薬指定、また欧州でもEMAがオーファン指定推奨、最近の開発状況不明	
		自家骨髄由来前駆細胞t2c001	急性心筋梗塞	ドイツ	phase 2完了						骨髄由来前駆細胞を利用した心臓、血管疾患の細胞治療を臨床開発中、細胞をカテーテルで送達する方法、最近の開発状況不明	

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
TCA Cellular Therapy	米国	自家骨髄由来幹細胞 (MESENDO)	筋萎縮性側索硬化症	米国	phase 1		phase 1: 2010.03開始、2011.11終了予定				2010.01にFDAがIND承認、FDAに違反を指摘されてclinical hold状態
		自家骨髄由来幹細胞 (MESENDO)	脊髄損傷	米国	phase 1		phase 1: 2010.07開始、2012.06終了予定				2010.08に最初の患者登録、FDAに違反を指摘されてclinical hold状態
		自家骨髄由来幹細胞 (MESENDO)	心筋梗塞	米国	phase 1 終了		Phase 1: 2007年10月(終了 2009年3月)				心筋梗塞対象に、Phase 1を2007年10月開始、2009年3月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00548613、FDAに違反を指摘されてclinical hold状態
		自家骨髄由来幹細胞 (MESENDO)	重篤冠状動脈虚血	米国	phase 2 終了		Phase 1: 2008年2月(終了 2009年2月) Phase 2: 2008年11月(終了 2011年11月)				2008年11月開始、2011年11月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00790764、FDAに違反を指摘されてclinical hold状態
		自家骨髄由来幹細胞 (MESENDO)	重篤下肢虚血	米国	phase 2 終了		Phase 1: 2007年6月(2009年10月終了) Phase 2: 2008年6月(終了 2010年9月)				下肢虚血性疾患対象にPhase 2を2008年6月開始、2010年9月終了。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00721006 最近の開発状況不明
Tego Science Inc.	韓国	自家培養角膜	角膜損傷	韓国	phase 1/2?						
		他家培養角膜	角膜損傷	韓国	phase 1/2?						
Tengion, Inc.	米国	自家Neo-Urinary Conduit	嚢胞切除術を要する膀胱癌患者の導管形成	米国	phase 1		Phase 1: 2010年3月(終了予定 2017年3月)				患者の自家前駆細胞とスカフォールドから形成、2010年3月開始、2010年10月に最初の患者に移植、2012年7月現在、患者募集中。2017年3月終了予定。ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01087697。2012年6月の時点で、5人目の患者が治療を受ける。2012年末までには10人登録の予定。
Theregen, Inc.	米国	他家ヒト線維芽細胞移植片 Anginera	冠状動脈バイパスグラフト	米国	phase 1 終了		phase 1: 2006年4月(終了 2009年2月)				2003年設立、2004年にAdvanced Tissue Sciencesの心臓血管資産を取得、三次元ヒト線維芽細胞パッチAngineraを臨床開発中、Dermagraftと技術的には同じ、冠状動脈バイパスグラフト(CABG)手術対象にPhase1を実施中。ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00364390 最近の情報新なし。

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要	
Theragen, Inc.続き	米国	他家ヒト線維芽細胞移植片 Anginera	左心室補助装置移植	米国	phase 1 終了		phase 1: 2006年12月(終了 2009年2月)				左心室補助装置(LVAD)移植対象にPhase 1を複数の場所で実施中。 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00364598 最近の情報新なし。	
TiGenix	ベルギー	他家ヒト脂肪組織由来同種幹細胞(Cx621)	自己免疫症	スペイン	Phase 1 終了		phase 1: 2011年12月開始、2012年7月終了				子会社化した旧Cellerixのプログラム。脂肪幹細胞Cx621のリンパ管内投与の安全性評価のための、phase 1試験を2012年7月に終了。	
		他家ヒト脂肪組織由来幹細胞(Cx611)	関節リウマチ	スペイン	Phase 2a		phase 2: 2011年3月(2013年1月終了予定)				子会社化した旧Cellerixのプログラム。ヒト脂肪組織由来の同種幹細胞でリウマチの治療。2012年8月患者53名登録終了。23箇所の施設で実施し、2012年12月にinterim安全性データを発表。 ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01663116	
		他家ヒト脂肪組織由来同種幹細胞(Cx601)	クローン病の肛門周囲の瘻孔	欧州、イスラエル	Phase 3		Phase 1/2: 2009年6月(終了 2010年9月)	2012年7月、最初の患者登録	終了予定 2014年7月		子会社化した旧Cellerixのプログラム、EMAよりOrphan Status承認。2011年に phase 2 試験を終了。2012年7月現在、既に8カ国中7カ国の倫理委員会、規制当局から承認されており、7月10にphase 3 ADMIRE-CD trialの最初の患者が登録された。 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01541579	
Vaccinogen, Inc.	米国	自家腫瘍細胞がんワクチン OncoVAX	stage 2大腸癌	欧州	phase 3a 完了						米欧でphase 3bを計画中	
		自家腫瘍細胞がんワクチン OncoVAX	stage 3 大腸癌	欧州	phase 2							
		自家腫瘍細胞がんワクチン OncoVAX	メラノーマ	欧州	phase 1/2							
		自家腫瘍細胞がんワクチン OncoVAX	腎細胞癌	欧州	phase 1/2							
Vital Therapies	米国	ヒト肝細胞利用人工肝臓ELAD	急性アルコール性肝炎	米国	phase 3		phase 2/3: 2009年9月開始、2011年5月終了	2013年2月開始予定	2014年11月終了予定		phase 2/3は米英で実施、ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01471028、phase 1/2は2008.10開始、2009.04終了	
		ヒト肝細胞利用人工肝臓ELAD	劇症(急性)肝不全	米国	phase 2		phase 2: 2002年1月開始、2003年2月終了				ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00030225	
		ヒト肝細胞利用人工肝臓ELAD	劇症(急性)肝不全	中国	phase 3 終了					販売承認申請中	2007年9月に承認申請	
ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(J-TEC)	日本	自家培養表皮ジェイス	表皮水疱症		phase 1/2						2011年3月、希少疾病用医療機器指定。2012年5月15日に、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に治験計画届を提出、症例数は10以下。	

企業名	所属国	細胞の種類等	対象疾患	臨床試験実施国	フェーズ	IND(治験)申請	phase 1 or phase 1/2開始	phase 3開始	phase 3終了	製造/販売承認申請	概要
セルシード	日本	自家口腔粘膜上皮由来角膜上皮シート	角膜上皮幹細胞疲弊症 (Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡、熱傷)	フランス	phase 3			2013年1月	2014年11月	2011年5月	東京女子医科大学・岡野光夫教授の開発した細胞シート技術、2010年10月に経過観察期間を終了、2011年5月に1年間を期限とする「条件付き」の薬事承認を欧州で承認申請済み。角膜再生上皮シートの承認取得は2013年の見込み。こうした制約のない正規の薬事承認に向けた条件を整えるため多施設分散型治験の実施を予定。フランスなど8カ国の医療機関で合計77件の症例を集める方針。
テルモ	日本	自家筋芽細胞シート	心不全	日本	phase 1/2		2012年2月				大腿部より採取した筋肉に含まれる骨格筋芽細胞を、体外で培養してシート状にし、傷んだ心筋の表面に貼ることにより、重症心不全の病態改善をはかる。2007年より開発に着手。患者6名。大阪大学を含め3か所の施設で実施。
日本ケミカルリサーチ	日本	他家ヒト間葉系幹細胞 JR-031	移植片対宿主病 (GVHD)	日本	phase 2/3		phase 1/2: 2007年開始、2011年終了	2011年8月	2013年中終了予定	2014年承認申請予定	米Osiris Therapeuticsより技術導入、持田製薬と共同開発、phase 1/2の成果を2012年2月に学会発表。2013年1月時点で患者登録完了、承認申請に向けた製造準備に着手。

Phase：当該の phase の臨床試験の開始が既に承認されている、当該の phase の臨床試験を現在行なっている、あるいは当該の phase の臨床試験は既に終了しているが次の段階の臨床試験の開始が確認されていないものを含む。

第2節 各国の再生医療に関する医療事故の状況

各国の再生医療に関する医療事故の状況を各種ニュースソース、web 検索により収集し、以下のような事例を抽出した。抽出された事例はいずれも美容整形・自由診療の細胞治療に関するもので、各国・地域の規制当局の臨床試験承認あるいは販売承認を得た再生医療製品については、当該の事例は見出せなかった。

表 2-6 各国の再生医療に関する医療事故の状況

当事者ほか	概要	ソース
韓国RNL Bio	糖尿病を患う韓国釜山市の男性医師Aさん(享年73歳)は、再生医療で糖尿病を治すために、韓国ソウル市に本社があるバイオベンチャー企業「RNLバイオ」と1年の契約をした。Aさんは2010年9月30日に関西国際空港に到着、2010年5月にRNLバイオが開設した京都ベテスダクリニックへと移動した。Aさんはクリニック内で、点滴によって自分の幹細胞の注入を受けた後、18時45分頃、心肺停止状態になり、救急車で近くの病院に搬送されたが、回復せず、21時頃、死亡が確認された。急きよ来日した家族らがAさんの遺体を引き取り、死亡の3日後、帰国した。帰国前に行われた解剖の結果、死因は「肺塞栓症」と分かった。 韓国南部の都市、全羅南道羅州市のチョン・チョンジンさん(享年61歳)もやはりRNLバイオと契約、糖尿病の幹細胞治療を受けることになった。チョンジンさんは2009年6月、ソウル市にあるRNLバイオの関連医療機関で脂肪を吸引、幹細胞を培養して増やし、2回に分けて静脈から点滴で戻すことになった。1回目の幹細胞投与は同年8月8日から1泊2日の日程で、中国東北地方の朝鮮族自治州の州都・延吉市の病院「延吉朝陽再生医学医院」で行われた。2回目の投与が行われた10月28日、投与中に呼吸困難を起こし、意識を失った。市内の大学病院に運ばれ点滴治療が行われ、意識を回復した。翌29日帰国したが、自分で呼吸はできたが、話すこと、体を動かすことが、ほとんどできなかった。比較的自宅に近い光州市の朝鮮大学病院に到着し、検査を受けた結果、心筋梗塞が疑われた。点滴などによる懸命の治療が行われたが、症状の改善が見られず、11月5日に全南大学病院に転院、12月16日、息を引き取った。	http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=50326 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=50415 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=50621 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=50889 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=51191 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=51577 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=51966 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=52541 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=52828 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=53507 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=53870 http://www.yomidr.yomiuri.co.jp/page.jsp?id=54249
ドイツ XCell-Center	幹細胞治療により様々な難治疾患を治すとうたうドイツ・デュッセルドルフのXCell-Centerで治療を受けた18ヶ月の男児が、その後、2010年8月に死亡した。この男児はイタリアに住むルーマニア人の子供で、脳に骨髄から採取した幹細胞の投与を受けた後、出血で死亡した。同じく、5月には同様の治療を受けたアゼルバイジャン人の10歳の少年が重体に陥った。XCell-Centerは2011年に閉鎖されているが、XCell-Centerを開設したCornelis Kleinbloesemは、欧州の規制の網を逃れ、バイルート(レバノン)に同様の施設を開設している。	http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/europe/germany/8082935/Baby-death-scandal-at-stem-cell-clinic-which-treats-hundreds-of-British-patients-a-year.html
米国Dr. Zannos Grekosのクリニック	米フロリダ州Bonita Springsの Dr. Zannos Grekosのクリニックで、2012年3月に肺高血圧の幹細胞(脂肪組織由来)治療を受けた77歳の男性患者が、投与中に心停止で死亡。同じく Grekosのクリニックで治療を受けた66歳の女性患者が、容態が悪くなり入院、脳の腫れが認められる。	http://www.naplesnews.com/news/2012/jul/23/fort-myers-doctor-rejects-settlement-stem-cell-fla/?partner=yahoo_feeds
米カリフォルニア州Beverly Hillsのクリニック	目を開けようとするとき激痛があり、クリック音がすると訴えたLos Angelesの60代後半の女性を調べたところ、まぶたとその周囲の組織に複数の骨片があることがわかり、6時間半あまりの手術により摘出した(2009年)。女性は3か月半前に米カリフォルニア州Beverly Hillsのクリニックで自家幹細胞を利用した皺取り手術(費用:\$ 20,000)を受けていた。そこでは腹部の脂肪を吸引して間葉系幹細胞を抽出、カルシウム・ヒドロキシアパタイトを主成分とするフィラーと混ぜて幹部に注入していた。注入した間葉系の幹細胞が、ヒドロキシアパタイトと相互作用して異所的に骨に分化したものと思われる。	Scientific American (December 17, 2012) http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=stem-cell-cosmetics
コスタリカのクリニック	多発性硬化症であると診断された米国の17歳の少女が、9か月後、コスタリカのクリニックで自家及び他家幹細胞同時移植を脊椎に受けたところ、頭痛と吐き気が四肢不全麻痺、閉じ込め症候群へと悪化し、脳障害と疑われ米国に搬送された。MRIと脳生検の結果から、劇症脱髄性脳脊髄炎と診断された。脳脊髄液の分析から、リンパ球増加と高蛋白が見られた。病気は長引き、気管形成と胃瘻造設が行われた。methyl prednisone、静脈内イムノグロブリン、cyclophosphamide投与により、25か月かかり改善が見られ、歩行可能な機能的に独立した状態に回復した。続いて、前ほどひどくはないが多発性硬化症の再発が見られた。	Alderazi YJ, Coons SW, Chapman K, Catastrophic demyelinating encephalomyelitis after intrathecal and intravenous stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis, J. Child Neurol., 27(2012), 632-635.

第3章 日本

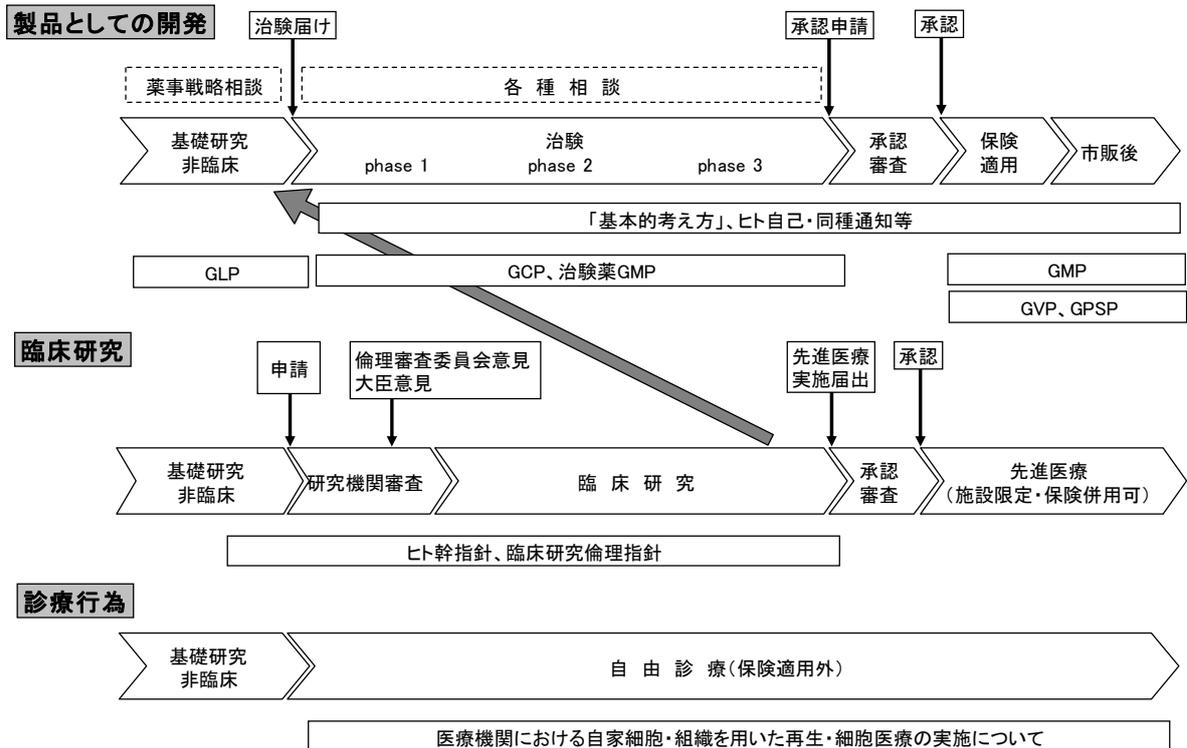
第1節 再生医療製品の規制制度の概要

1. 医薬品等に関する法体系の概要

日本における薬務行政は厚生労働省の管轄である。「治験、承認審査、市販後の安全対策」（許認可と取締り）機能は医薬食品局が、「研究開発振興及び生産・流通対策並びに薬価関係」機能は医政局が所管する。2004年4月1日に医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び医療機器センターの一部業務（医療機器の審査）が統合され、新たに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が設立され、医薬品及び医療機器の治験段階での指導・助言、薬事法に基づく承認審査、承認申請や再審査・再評価の確認申請の添付資料についてのGCP、GLP等の基準への適合性の調査、GMP/QMS調査による製造設備、工程、品質管理の調査、薬事法に基づく再審査・再評価の確認を一貫した体制で行うこととなった。再生医療製品に関しては、PMDAの再生医療製品等審査部が担当する。

2. 再生医療製品の法的な取り扱い

日本では再生医療は、以下の3つのトラックで提供されている。医薬品あるいは医療機器として承認を受けて提供される場合、臨床研究として提供される場合、及び診療行為として提供される場合の3つである。



本報告書では、薬事法に則り医薬あるいは医療機器として承認を目指す再生医療製品を対象として調査を行ったが、臨床研究、診療行為についても簡単に触れておく。

ヒト幹細胞等を、疾病の治療を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究は、厚

生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の規制を受ける。指針では、対象疾患として、

- 1 ヒト幹細胞臨床研究の対象は、病気やけがで失われた臓器や組織の再生を目的とするものであること。
- 2 初めてヒトに移植又は投与されるヒト幹細胞を用いる臨床研究については、次に掲げる要件のいずれにも適合するものに限る。
 - (1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患又は一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること。
 - (2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること。
 - (3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること。

と規定している。

2の(2)と(3)は一般的な臨床試験の要件であるが、(1)はヒト幹細胞臨床研究に上乘せられている要件である。

臨床研究を実施しようとする研究者は実施計画書を研究機関の長に提出し、倫理審査委員会の審査を受ける。承認が得られれば、研究機関の長は厚生労働大臣に実施計画書等を提出し、意見を求める。厚生労働大臣は、実施計画書の指針に対する適合性について審査を行い、実施等の適否、留意事項、改善事項等について、研究機関の長に対して意見を述べる。実際の審査は、厚生科学審議会の科学技術部会のヒト臨床研究に関する審査委員会が担当する。研究機関の長は、厚生労働大臣の意見を聴いて当該臨床研究の実施の可否を決定する。

臨床研究の成果は、薬事申請のデータとしては利用できないため、スポンサーを見つけて、改めて臨床試験を実施しないと医薬品あるいは医療機器として製品化されることは無い。あるいは、一定の施設基準の要件を満たす保険医療機関の届出、又は医療技術ごとに設定された実施医療機関の要件に適合する保険医療機関の承認により、「先進医療」として施設限定で、患者に提供できる（保険診療との併用可）。

再生医療に関連する先進医療としては、骨髄細胞移植による血管新生療法、難治性眼疾患に対する羊膜移植術、末梢血幹細胞による血管再生治療、末梢血単核球移植による血管再生治療、培養骨髄細胞移植による骨延長術、NK T細胞を用いた免疫療法、自己口腔粘膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術などが認められている³。

一方、診療行為として提供される再生医療・細胞治療は、医師法、医療法の下に医師の責任に基づき自由診療として保険適用外で提供される医療で、がんの免疫療法、脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した美容整形（しわ取り、豊胸）など多数提供されている。

臨床研究及び診療行為に関わる厚生労働省の通知を以下に示す。

³ http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/sensiniryoo/index.html

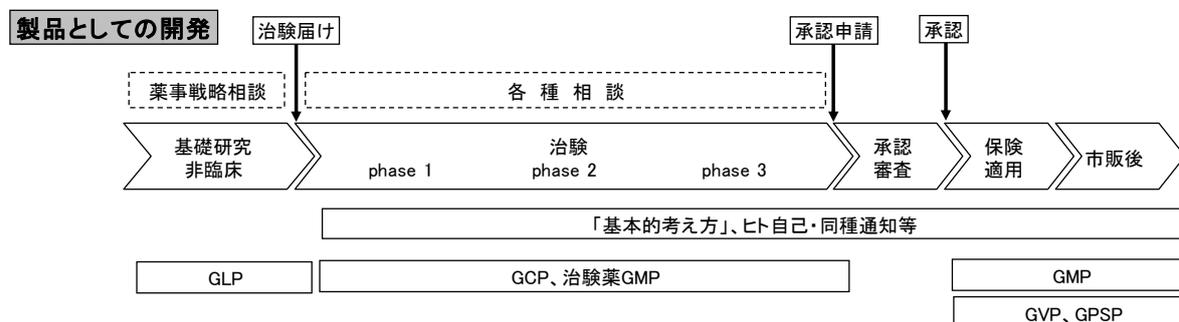
通知等	名称	概要
健発第0703003号 平成18年7月3日	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行等について	「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号、平成18年7月3日告示、同年9月1日施行）」
医政発1101第11号 平成22年11月1日	ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の改正等について	「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号、平成22年11月1日施行）」
医政発0330第2号 平成22年3月30日	医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について	関係者が尊重すべき要件

現状の薬事法の在り方については、再生医療独自の特性に適合していない部分があった。厚生労働省では再生医療製品については、安全性と倫理性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう、その特性を踏まえた規制・制度を設けることとして検討を行っており、平成25年度通常国会に薬事法改正案を提出する予定である⁴。改正案の骨子としては、

1. 医薬品や医療機器とは別に再生医療製品を独立に扱う
 - ・再生医療製品の定義を薬事法に置き、再生医療製品の特性を踏まえた承認、市販後の対策等を行う。
 2. 再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度等
 - ・個人差などを反映し品質が不均一となる再生医療製品は、データの収集・評価に長期間を要するため、有効性が推定されれば、安全性の確認を前提としつつも条件・期限付で特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性、安全性を改めて検証する。
 3. 市販後の安全性、倫理性の確保
 - ・再生医療製品の特性を踏まえた品質の管理を行う。患者にリスクを説明し同意を得るほか、市販後の安全対策を講じる。
- とされている。

第2節 承認までのプロセス

再生医療を製品（医薬品、医療機器）として開発する際の流れを以下の図に示す。



⁴ <http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/24iyaku/h250130gijishidai/file/sankou2.pdf>

1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等

医薬品の安全性に関する非臨床試験については、試験施設の構造設備、運営管理の両面からの遵守基準（GLP）が1982年に行政通知として示され、運用されてきた。申請資料の信頼性を確保するために1997年3月26日に「GLP」として省令化され、4月1日から施行された。医療機器についても同様に省令化されている。このほか、非臨床試験に関しては、ICHでの合意に基づいた試験方法等がガイドラインとして各種、発行されている。

通知等	名称	概要
厚生省令第21号 平成9年3月26日 最終改正：平成20年6月13日 厚生労働省令第114号	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令	医薬品GLP省令
薬発第424号 平成9年3月27日 最終改正：平成20年6月13日 薬食発第0613007号及び 薬食発第0613009号	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	医薬品GLP省令施行通知
厚生労働省令第37号 平成17年3月23日 最終改正：平成20年6月13日 厚生労働省令第115号	医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令	医療機器GLP省令
薬食発第0331038号 平成17年03月31日 最終改正：平成20年6月13日 薬食発第0613012号及び 薬食発第0613010号	医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	医療機器GLP省令施行通知

2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規定

医薬品の承認申請書に添付する資料のうち臨床試験成績に関する資料の収集を目的とする試験は特に「治験」と呼ばれる。治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するための基準であるGCPに沿った実施が以前より求められてきたが、1997年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」により、日本においてもICH GCPガイドライン（E6）がGCPの基準として採用された。

通知等	名称	概要
厚生省令第28号 平成9年3月27日 最終改正：平成24年12月28日 厚生労働省令第161号	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	医薬品GCP省令
薬発第430号 平成9年3月27日 最終改正：平成24年12月28日 薬食発1228第1号	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	GCP省令施行通知
薬審第445号、薬安第68号 平成9年5月29日	医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について	医薬品GCP省令の運用通知
薬食審査発1228第7号 平成24年12月28日	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて	最新の運用ガイダンス
厚生労働省令第36号 平成17年3月23日 最終改正：平成25年2月8日 厚生労働省令第11号	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令	医療機器GCP省令
薬食発第0720003号 平成17年7月20日 最終改正：平成25年2月8日 薬食発0208第4号	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	医療機器GCP省令施行通知

通知等	名称	概要
薬食機発第0720005号 平成17年7月20日	医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について	医療機器GCP省令の運用通知
薬食機発0124第4号 平成24年1月24日	医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について	最新の運用通知
医薬発第0515017号 平成15年5月15日	薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について	医師主導治験計画届け
薬食審査発0221第1号 平成24年2月21日	自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて	多施設共同治験の計画の届出等に関する取扱い

(2) 再生医療に特化した規定

ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医療用具又は医薬品の品質及び安全性を確保するために、治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣にその安全性及び品質の確認を求めると（確認申請制度）が求められていた。現在は、薬事戦略相談に取って代わられている（詳細は第3節 公的機関による相談制度等参照）。

通知等	名称	概要
医薬発第906号 平成11年7月30日 平成21年5月18日改正 平成22年11月1日改正	細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について	細胞・組織利用の医薬品等にかかる治験の依頼／実施をするものは、治験計画の届出を行う前に、厚生労働大臣に安全性・品質の確認を求めると。 →確認申請制度の導入
薬食発1101第3号 平成22年11月1日	「細胞・組織を利用した医療機器又は医薬品の品質及び安全性の確保について」の一部改正について	確認申請手続きの合理化
医政発0428第7号 薬食発0428第1号 平成23年4月28日	再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて	別添1「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」報告書 →確認申請制度を廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当
薬食発0630第2号 平成23年6月30日	薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について	906号通知(確認申請制度)の廃止 (平成23年8月31日)
薬機発第0630007号 平成23年6月30日	医薬品・医療機器薬事戦略相談事業の実施について	薬事戦略相談に関する実施要領

3. 製造に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規定

日本では、医薬品の製造に関しては、製造業の許可が必要である（薬事法第十三条）。製造業の許可は、個別の品目ではなく区分ごとになっている（薬事法施行規則第二十六条）

薬事法

第十三条 医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造業の許可を受けた者でなければ、それぞれ、業として、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造をしてはならない。

2 前項の許可は、厚生労働省令で定める区分に従い、厚生労働大臣が製造所ごとに与える。

薬事法施行規則

(製造業の許可の区分)

第二十六条 法第十三条第二項 に規定する厚生労働省令で定める医薬品（体外診断用医薬品を除く。）の製造業の許可の区分は、次のとおりとする。

- 一 令第八十条第二項第三号 イ、ハ及びニに規定する医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの
- 二 放射性医薬品（前号に掲げるものを除く。）の製造工程の全部又は一部を行うもの
- 三 無菌医薬品（無菌化された医薬品をいい、前二号に掲げるものを除く。以下同じ。）の製造工程の全部又は一部を行うもの（第五号に掲げるものを除く。）
- 四 前三号に掲げる医薬品以外の医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの（次号に掲げるものを除く。）

く。)

五 前二号に掲げる医薬品の製造工程のうち包装、表示又は保管のみを行うもの

製造する品目に関係なく、製造所において製造する区分に応じた構造設備の基準である薬局等構造設備規則（昭和36年2月1日厚生省令第2号）に適合することが製造業許可の要件となっている（薬事法第十三条4の一）。一方、製造業許可を有する製造所において、製造品目に必要な構造設備及び製造品目ごとの製造管理及び品質管理の基準であるGMP省令に適合することが、当該製造品目の製造販売承認要件となった（薬事法第十二条の二の一）。

治験薬に関しては、早期探索的段階を含め、治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるよう2008年7月9日に治験薬GMPが改訂された（薬食発第0709002号平成20年7月9日）。その後治験薬GMPに関するQ&A集も出されている。治験薬の製造に関しては、治験薬GMPに則った治験薬製造施設での製造が求められている。医薬品製造業の許可施設で製造することはもちろん可能であるが、治験薬製造施設そのものに関しては製造業の許可は必要ない。

治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）に関するQ&Aについて（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡；平成21年7月2日）

（質問6）2.2における「治験薬製造施設」とは、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第179号。以下「医薬品GMP」という。）でいう「製造所」と違うのか。

医薬品GMPでいう「製造所」は、薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）に基づく製造業の許可等の規制の対象である一方、「治験薬製造施設」は、GCP省令第17条第1項及び治験薬GMP等の規制対象であり、両者を区別するために「治験薬製造施設」という用語を用いているところ。

（質問7）医薬品製造業の許可施設で治験薬を製造してもよいか。

治験薬製造施設にかかる規制を遵守していれば、差し支えない。なお、治験薬は、開発段階によって、その毒性、薬理作用、感作性等について十分な知見が得られていない場合があるため、他の医薬品等への交叉汚染防止等9.2に定める治験薬特有の必要事項に係る措置を講じること。

通知等	名称	概要
厚生労働省令第179号 平成16年12月24日	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令	医薬品GMP省令
厚生労働省令第169号 平成16年12月17日	医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令	医療機器QMS省令
薬食発第0330008号 平成17年3月30日	薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について	公布あるいは廃止される省令及び告示等の通知
薬食監麻発第0330001号 平成17年3月30日	薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について	具体的運用等としての留意事項
薬食発第0709002号 平成20年7月9日	治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について	別添：治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）
厚生労働省令第136号 平成16年9月22日	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令	GQP（Good Quality Practice）省令 製造販売する際の承認要件
薬食発第0922001号 平成16年9月22日	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の施行について	GQP省令施行通知
薬食審査発第0210004号 平成17年2月10日	「原薬登録原簿の利用に関する指針について」	原薬等登録原簿（マスターファイル：MF）登録申請に関わる基本的な事項の説明

(2) 再生医療に特化した規定

再生医療製品の細胞を用いるという特性に沿って安全性と品質を確保するための要件等として、次のような通知が発行されている。

通知等	名称	概要
医薬発第1314号 平成12年12月26日	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について	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」 →製造業者等による自主点検及び承認書の整備等 →承認後のみならず治験時にも適用 別添2「ヒト由来細胞・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」 →基本的要件と確認申請に添付すべき資料の内容
医薬審第1807号 平成12年12月26日	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保に係る承認申請等の取扱いについて	第1314号通知の取扱い
医薬審第1046号 平成13年7月10日	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保に係る一部変更承認申請の取扱いについて	第1314号通知の取扱い
薬食発0330030号 平成19年3月30日	細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性の確保に係る手続の変更について	第906号通知及び第1314号通知の改正
薬食発第0208003号 平成20年2月8日	ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品または医療機器の品質及び安全性の確保について	別添:「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」 (医薬発第1314号の別添2の指針の改訂)
薬食発第0912006号 平成20年9月12日	ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品または医療機器の品質及び安全性の確保について	別添:「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」 (医薬発第1314号の別添2の指針は廃止)
薬食監麻第0327025号 平成20年3月27日	ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について	ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の実施に係る留意点
薬食発0907第2号 平成24年9月7日	ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	薬食発第0208003号別添の指針の置き換え
薬食発0907第3号 平成24年9月7日	ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	薬食発第0912006号別添の指針の置き換え
薬食発0907第4号 平成24年9月7日	ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	別添「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 薬食発第0208003号別添の指針の置き換え
薬食発0907第5号 平成24年9月7日	ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	別添「ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 薬食発第0912006号別添の指針の置き換え
薬食発0907第6号 平成24年9月7日	ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	別添「ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 薬食発第0208003号別添の指針及び薬食発第0912006号別添の指針の置き換え
薬食審査発1228第27号 平成24年12月28日	「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について	原薬等登録原簿(マスターファイル:MF)の登録対象として、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の製造に関連するものの取扱いを明確化
平成15年厚生労働省告示第210号 平成15年5月20日 最終改正:平成21年7月1日 厚生労働省告示第343号	生物由来原料基準	第3「人由来製品原料総則」の1に人細胞組織製品原料基準がある
医薬審発第0520001号 医薬安発第0520001号 医薬監麻発第0520001号 医薬血発第0520001号 平成15年5月20日	「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」	生物由来原料基準全般に係る留意事項

通知等	名称	概要
薬食機発0118第1号 平成22年1月18日	次世代医療機器評価指標の公表について	(別添3) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標 (別添4) 角膜上皮細胞シートに関する評価指標
薬食機発0528第1号 平成22年5月28日	次世代医療機器評価指標の公表について	(別添1) 角膜内皮細胞シートに関する評価指標
薬食機発1215第1号 平成22年12月15日	次世代医療機器評価指標の公表について	(別添1) 関節軟骨再生に関する評価指標
薬食機発1207第1号 平成23年12月7日	次世代医療機器評価指標の公表について	(別添1) 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標

基本となるのが「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について（医薬発第1314号）」で、別添1の「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」に基づき、基準等が制定されている。別添2の「ヒト由来細胞・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」は、その後の技術の進歩を取り込み、各種のヒト（自己）、ヒト（同種）指針（平成24年9月7日）に発展している。

医薬発第1314号の別添1は、細胞・組織を取り扱う際の基本的要件を示すとともに、細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性、並びに細胞・組織の取り扱いに関する科学的及び倫理的妥当性を確保するためのものである。具体的には、細胞・組織の採取に関する採取医療機関の要件、採取前のインフォームドコンセント、ドナーの選択基準、採取作業の適切性の確保、製造段階の安全性の確保対策、職員及び組織並びに管理体制等、使用段階における安全確保対策、個人情報保護などの項目が設けられている。

関連する指針についてはヒト（自己、同種）体性幹細胞加工医薬品等、ヒト（自己、同種）iPS（様）細胞加工医薬品等、ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関して5件の通知が出されている。これらの指針の構成はほぼ同じであるが、対象とする細胞の種類、起源（自己、同種）に応じて、内容が若干異なっている。

「次世代医療機器評価指標」は、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、承認申請時の製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、現時点で考える評価項目を示したもので、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得る。

4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等

(1) 通常の承認

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売を業として行なうには、都道府県知事よりそれらの種類に応じた製造販売業の許可の取得が必要である。

薬事法第十二条 次の表の上欄に掲げる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の種類に応じ、それ

ぞれ同表の下欄に定める厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、それぞれ、業として、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造販売をしてはならない。

医薬品の製造販売を行うには、医薬品の成分、分量、構造、用法、用量、使用方法、効能、効果、性能、副作用その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の審査を行ったうえで、事前に厚生労働大臣又は都道府県知事から品目毎に製造販売承認を受けなければならない。

薬事法第十四条 医薬品、医薬部外品、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

薬事法第十四条の二に「厚生労働大臣は、機構に、医薬品等の承認のための審査及び調査を行わせることができる」とあり、審査・調査はPMDAが行い、その審査結果を基に厚生労働省の薬事・食品衛生審議会で審議され、最終的に厚労大臣が認可するというプロセスを経る。希少疾病用医薬品・医療機器の指定を受けることにより、PMDAによる優先的な治験相談・審査の実施、申請手数料の減額等を受けることが可能となる（薬事法第十四条の七）。

なお再生医療製品に関しても、医薬品と同様のプロセスにより承認がなされる。これまでに日本で薬事承認された再生医療製品は、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養表皮「ジェイス」と自家培養軟骨「ジャック」の2品目であるが、いずれも医療機器として承認されている。

（2）未承認医薬品等へのアクセス

日本においてパンデミック（世界的流行病）の発生など、社会的な危機的事態に対応する措置として、薬事法第十四条の二に「特例承認」の規定がある。その対象は「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品又は医療機器であり、かつ、当該医薬品又は医療機器の使用以外に適当な方法がないこと」かつ「その用途に関し、外国において、販売し、授与し、並びに販売又は授与の目的で貯蔵し、及び陳列することが認められている医薬品又は医療機器であること」とされている。2010年1月に新型インフルエンザ輸入ワクチンに初めて適用された。

これ以外の未承認医薬品の人道的な使用（compassionate use）に関しては、日本では公的な制度は存在しない。厚労省の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の報告書（2007年7月27日）⁵では、現行の販売承認制度は堅持すべきであるが、「重篤な疾患で代替治療法がない場合などやむを得ない場合に限っては、「治験を実施して承認する」との原則を阻害しない範囲で未承認薬を使用せざるを得ないと考えられ、このための制度（いわゆるコンパッションエート・ユース制度）の導入に向けて検討すべきである」としている。同報告書では再生医療についても触れ、再生医療の進展を踏まえ、必要に応じ、細胞・組織利用製品の適切な規制のあり方について検討すべきであるとしている。

⁵ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/d1/s0730-10a.pdf>

また「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「薬害防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」（2009年4月28日）⁶において、「個人輸入について厳格な対応を行う一方、代替医薬品のない疾患や希少疾病に対し、患者数が極めて少ないことなどにより製薬企業による承認申請等が進まない国内未承認薬については、適正な管理、安全性情報等の収集・提供及び適正な使用が行われるよう、例えば、欧米で制度化されているコンパッショネート・ユース等の人道的な医薬品の使用手続の国内導入等の例外的使用システムを構築すべきである。なお、その際は、かえって薬害を引き起こすことにならないよう、また、企業が承認を得るインセンティブを失うことにより未承認状態をかえって長引かせることにならないよう、慎重な検討と制度設計が必要である」としている。

これを受けて、厚生労働省の厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会では2011年3月～2012年1月まで議論を行い、報告書を取りまとめた⁷。「医療上必要性が高い未承認医薬品・医療機器へのアクセス」に関して、「致命的な疾患や日常生活に著しい支障があり、その医薬品・医療機器を使用する以外には治療法がない疾患等に対する、医療上の必要性が高い未承認医薬品・医療機器のうち、国内で治験が行われている医薬品・医療機器に限定して、一定の条件の下、治験の参加基準に外れるなどの理由で治験に参加できない患者に対しても当該医薬品・医療機器にアクセスできるための制度については、本検討部会としては創設すべきと考えるが、実際の導入に当たっては丁寧に議論を進めるべきとの意見が多かった」、「アクセス制度の導入に当たっては、以下の点等に関して、治験実施企業等から制度の対象となる薬物等が提供されるとともに、その医薬品の開発を阻害しないこととのバランスを保持した制度を念頭に検討に着手すべきである」としている。

参考文献（以下、米国、欧州、韓国の当該項目も含めて）

未承認薬のコンパッショネート使用－日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか－、寺岡章雄、津谷喜一郎、薬理と臨床、vol. 38(2010)、109-150。

医薬品のコンパッショネート使用制度（CU）－なにがCUか・なにがCUではないのか－、寺岡章雄、津谷喜一郎、薬理と臨床、vol. 40(2012)、831-840。

5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等

（1）一般的な規定

医薬品の市販後調査にあたり、その適正な実施と資料の信頼性の確保を目的として製薬企業のあるべき体制や実施規範が定められ、GPMSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice）省令が施行されてきた（平成9年3月10日付厚生省令第10号）。その後、改正薬事法の施行に伴い、GPMSPは、製造販売後の安全管理の基準である「GVP（Good Vigilance Practice：平成16年9月22日付厚生労働省令第135号）」と製造販売後調査の実施の基準である「GPSP（Good Post-marketing Study Practice：平成16年12月20日付厚生労働省令第171号）」に分けられ、GPMSP省令は廃止された。

6 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/d1/s0428-8a.pdf>

7 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm.html>

通知等	名称	概要
厚生労働省令第135号 平成16年9月22日	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令	GVP (Good Vigilance Practice) 省令 医薬品等の製造販売をするに当たり、必要な製造販売後安全管理として、安全管理情報（医薬品等の品質・有効性・安全性に関する事項、その他医薬品等の適正な使用のための情報）の収集、検討、手順書等に基づく安全確保措置の実施等について規定、医薬品の製造販売業の許可要件
薬食発第0922005号 平成16年9月22日	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について	GVP省令施行通知
厚生労働省令第171号 平成16年12月20日	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令	医薬品GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令 医薬品の製造販売後の調査や試験を実施する際に求められる遵守事項
薬食発第1220008号 平成16年12月20日	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の施行について	医薬品GPSP省令施行通知 GPMSPP省令は廃止
厚生労働省令第38号 平成17年3月23日	医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令	医療機器GPSP省令
薬食発第0331040号 平成17年3月31日	医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の施行について	医療機器GPSP省令施行通知

(2) 再生医療に特化した規定

厚生労働省では、再生医療製品について新たに定義を薬事法に設け、医薬品や医療機器とは別に独立に扱う方針で薬事法改正を計画している。その際、再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度等の導入ということで、有効性が推定されれば、安全性の確認を前提としつつも条件・期限付で特別に早期に承認できる仕組みを導入するとしている。その場合、承認後に有効性、安全性を改めて検証すること、市販後の安全対策を講じることとされており、将来的には再生医療製品に特化した製造販売後の調査及び試験の実施が導入されるものと考えられる。

第3節 公的機関による相談制度等

ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医療用具又は医薬品の品質及び安全性を確保するために、「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」（1999年7月30日付け薬食発第906号厚生省医薬安全局長通知（2010年11月1日最終改正））において、「細胞・組織利用医療用具等に係る治験の依頼をしようとする者は、治験計画の届出を行う前に、厚生大臣に当該治験用具又は治験薬の安全性及び品質の確認を求め」（確認申請制度）が定められた。

この確認申請制度のもとで2001年～2011年にかけて13件の申請がなされており、年間1.3件のペースであった。

表 3-1 確認申請制度下での申請例

申請	確認	スポンサー	概要
	2001.10	協和発酵キリン	自家樹状細胞による癌免疫療法
	2002.03	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	自家培養表皮
	2003.10	アンジェス MG	HGF 遺伝子治療

申請	確認	スポンサー	概要
	2004.02	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	自家培養軟骨
2004	2006.04	テルモ	自家骨格筋芽細胞、治験実施せず
	2007.05	日本ケミカルリサーチ	他家骨髄由来ヒト間葉系幹細胞
	2007.09	タカラバイオ	HSV-TK 遺伝子治療
	2007.11	サノフィ・アベンティス	FGF 遺伝子治療薬
2003	2007.12	ピーシーエス(2008年破産、セルバンクが事業継承)	複合型自家培養皮膚
2008.03	2009.06	アルプラスト(破産)	他家培養角膜上皮細胞シート
2007.05	(2011.02 申請取下)	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	自家培養角膜上皮
2008.07	(2010.12 申請取下)	ポラリス Rx	自家培養軟骨 ポラリス Rx の事業停止状態、先端医療振興財団が継承
	2011.01	テルモ	骨格筋芽シート

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」の報告書（「再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて」（2011年4月28日付け医政発0428第7号・薬食発0428第1号厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知）の別添1）において、「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について（医薬発第906号）」に基づく確認申請制度を廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当であるとされたことを踏まえ、薬事戦略相談において開発初期段階からの品質及び安全性に係る相談を受付けることとした（「薬事戦略相談の実施に伴う細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の取扱いの変更について」（2011年6月30日付け薬食発0630第2号医薬食品局長通知））。薬事戦略相談の実施方法の詳細については「医薬品・医療機器薬事戦略相談事業の実施について（2011年6月30日付け薬機発第0630007号）」が発行されている。

薬事戦略相談は、日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向けて、現状では有望なシーズを発見した大学・研究機関、ベンチャー企業等が製品化につなげるための開発戦略に不案内であることから、それら有望性の高いシーズの実用化に向けて、シーズ発見後の大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象とし、医薬品・医療機器候補選定の最終段階から臨床開発初期（POC（Proof of Concept）試験（前期第II相試験程度）まで）に至るまでに必要な試験・治験計画策定等に関する相談への指導・助言を行うものである。

薬事戦略相談の手順としては、予め事前面談を行い、その結果を踏まえて、対面助言を行う。対面助言の対象については、原則として、優先分野（下記）に該当し、かつ、有望性が期待できるもの（例えば、医薬品の場合は物質特許を出願中若しくは取得しているもの、医療機器の場合は機器の仕様、デザイン、設計に係る試案若しくはプロトタイプがあるもの、又は将来的に画期的医薬品若しくは医療機器として実用化される可能性が高いもの等。）としている。事前面談については、優先分野と有望性に係らず相談を受け付ける。

優先分野

- ・再生医療（細胞・組織加工製品）分野の製品
- ・がん分野の製品
- ・難病、希少疾病分野の製品

- ・小児分野の製品
- ・上記以外でも特に革新的な技術を利用した製品

事前面談は手数料不要で、薬事戦略相談に関して予め相談範囲の整理、データ等の確認、承認申請等に係る一般的なアドバイス等を行う。相談1回当たり、30分程度で、相談記録は作成されない。

対面助言は、手数料が必要で、事前面談に引き続き、一定の要件を満たすものについて、提出された資料に基づき、現在得られているデータをもとに、今後の治験の実施、承認申請に向けての課題の整理や、具体的な指導・助言を行う。相談1回当たり2時間程度で、相談記録が作成される。

再生医療（細胞・組織加工製品）については相談の区分が以下のようにになっている。開発初期段階から治験計画の届出を行う前までの細胞・組織加工製品の品質及び安全性に係る案件の相談は、医薬品又は医療機器を問わず、「医薬品戦略相談」の区分で相談への指導・助言が行なわれる。

表 3-2 再生医療の相談区分

相談区分	開発初期段階からの品質及び安全性に係るもの		治験プロトコール等、品質及び安全性以外に係るもの	
	医薬品	医療機器	医薬品	医療機器
医薬品戦略相談	○	○	○	
医療機器戦略相談				○

戦略相談の手数料は以下のようにになっており、財政基盤が脆弱なアカデミアとベンチャー企業については減額措置がとられている。

表 3-3 薬事戦略相談の手数料

区分	手数料(1相談あたり)
医薬品戦略相談	1,498,800円
同(別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)	149,800円
医療機器戦略相談	849,700円
同(特性要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業)	84,900円

低額要件適用対象は、原則、下記の要件すべてを満たすこととなっている。

大学・研究機関

- ・国から当該シーズに係る研究費を医薬品については9,000万円、医療機器については5,000万円程度以上受けていないこと
- ・当該シーズに係る製薬企業・医療機器開発企業との共同研究契約等により、当該シーズの実用化に向けた研究費を当該企業から受けていないこと

ベンチャー企業

- ・中小企業であること（従業員数300人以下又は資本金3億円以下）
- ・他の法人が株式総数又は出資総額の1/2以上の株式又は出資金を有していないこと
- ・複数の法人が株式総数又は出資総額の2/3以上の株式又は出資金を有していないこと
- ・前事業年度において、当期利益が計上されていない又は当期利益は計上されているが事業収益がないこと

これまで日本で承認されている細胞・組織加工製品（ジェイス、ジャック）はいずれも

医療機器扱いであるので、薬事戦略相談以外の医療機器に関する相談について以下にまとめる。これらの相談に関しては、減免措置はない。

表 3-4 薬事戦略相談以外の相談（医療機器）

相談区分	内容	例	相談方法		手数料 (円)
			対面・書面	相談時間	
医療機器開発前相談	開発の開始前あるいは開発初期の段階において、当該品目の開発に際し、どのような試験が必要と考えるか、治験の要否など機構側が承認取得に際し必要と考えるデータパッケージの骨子が助言される。	新規製品開発時に、既承認品目及び関連製品の市場調査、文献検索等による情報を基に申請に際し求められる資料の概念的な内容	対面	1時間	135,200
生物系医療機器安全性確認相談	非臨床データに関する相談として、通常、臨床試験前の段階で実施するものであり、生物系医療機器及び使用した原材料に関連する、ウイルス・プリオン等、感染性物質に対する安全性等に関し、相談を受け助言及び指導を行うもの。	申請資料に添付するウイルス確認試験の妥当性	対面（書面の場合も有）	1.5時間	910,100
生物系医療機器品質相談	非臨床データに関する相談として、通常、臨床試験前の段階で実施するものであり、生物系医療機器及び使用した原材料の生物由来原料基準への適合性等、生物系医療機器の品質に関し、相談を受け助言及び指導を行うもの。	原材料の生物由来原料基準への適合性	対面（書面の場合も有）	1.5時間	921,400
医療機器性能試験相談	非臨床での性能試験に関する事項に特化した相談を受け指導及び助言を行うもの。	・性能を示すために実施した（又は実施予定の）動物実験の妥当性 ・追加機能の性能を説明するためのベンチテストの妥当性	対面	1.5時間	845,900
医療機器臨床評価相談	既に実施された臨床試験、文献検索等による使用状況調査、非臨床試験の試験成績等を基に、医療機器の申請に際し新たな臨床試験の実施が必要か否かについて、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。	・海外で実施された臨床試験の申請資料としての妥当性 ・非臨床データから臨床成績を推測することの妥当性 ・追加臨床試験の要否について	対面	2時間	1,026,600
医療機器探索的治験相談	既に実施された非臨床試験、類似の医療機器の臨床試験の試験成績等を基に、探索的治験の実施について、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。	・探索的治験開始の妥当性 ・プロトコルの妥当性 ・ピボタル試験を見据えた評価項目の妥当性	対面	2時間	1,105,300
医療機器治験相談	既に実施された品質、安全性試験、探索的治験、外国における使用状況/臨床試験、類似医療機器に関する情報等に基づき、ピボタル試験の試験デザイン、症例数の妥当性等について、初めて相談を受け、指導及び助言を行うもの。	・適応、対象疾患の選択の妥当性 ・症例数の妥当性 ・比較試験の必要性及び比較対象の妥当性 ・エンドポイントの設定の妥当性 ・結果の統計処理方法の妥当性	対面	2時間	2,413,000

相談区分	内容	例	相談方法		手数料 (円)
			対面・書面	相談時間	
医療機器申請前相談	設計開発が終了又は終了間近であり、承認申請のための資料作成を行う際に、申請資料のまとめ方、資料の充足性等について、既に実施された試験結果に基づき、初めて相談を受け指導及び助言を行うもの。	・申請資料のまとめ方 ・既に実施された試験結果、文献検索、類似医療機器の情報等に基づいた有効性、安全性のまとめ方等。 ・申請資料の充足性 ・有効性、安全性を示す根拠となりうる試験成績が得られているかどうか等。	対面	2時間	2,413,000
医療機器申請手続相談	医療機器の申請区分の妥当性(後発該当性、特定一変該当性)、及び医療機器の承認申請に際し、添付すべき資料の形式的な充足性について指導及び助言をおこなうもの。	特定一変や申請資料の充足性に係る形式的なチェック後発区分の該当性	原則書面	—	135,200
医療機器追加相談	以下の相談区分において相談を行った上で、同じ相談区分の相談を再度受け、指導及び助言を行う。 ・医療機器治験相談 ・医療機器申請前相談	各相談区分の例示を参照のこと。	対面	2時間	1,130,100
遺伝子治療用医薬品資料整備相談	遺伝子治療用医薬品の確認申請に際し、添付すべき資料の作成を円滑に行うことができるよう指導及び助言を行うもの。	確認申請資料の充足性に係る形式的なチェック	対面(書面の場合も有)	1時間	223,500
医療機器事前評価相談(品質)	国内で緊急に導入することが必要と考えられる品目について、申請のための非臨床試験(最終製品の安定性試験、生物学的安全性試験、筐体変更等による電気安全性試験の見直し等)を実施している間に、既取得したその他非臨床部分の申請予定資料について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成。	耐久試験は実施中だが、その他の性能、安全性に関する一部試験は実施済みの場合、実施済みの試験成績書を評価	原則書面 (「評価報告書」を作成する)	(書面での照会回答のやりとり、面会を実施)	2,982,300
医療機器事前評価相談(非臨床)	日本又は海外で臨床試験を実施している間に、非臨床部分の申請予定資料について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成。	臨床試験は実施中だが、非臨床試験が実施済みの場合、実施済みの試験成績書を評価	原則書面 (「評価報告書」を作成する)	(書面での照会回答のやりとり、面会を実施)	2,982,300
医療機器事前評価相談(臨床)	日本又は海外で臨床試験を実施している間に、非臨床部分及び国内外で実施された一部臨床試験の申請予定資料について、事前に評価を行い、問題点の抽出、課題の整理をするとともに、得られた結果について評価報告書を作成。	国内での臨床試験は実施中だが、非臨床試験や海外での臨床試験が実施済みの場合、実施済みの試験成績書を評価	原則書面 (「評価報告書」を作成する)	(書面での照会回答のやりとり、面会を実施)	4,490,800
簡易相談	個別の承認品目に係る相談で承認申請データの評価を伴わない簡易なもの。	・新規申請、一部変更申請、軽微変更届、届出不要の該当性(外観、形状、使用目的、仕様等から判断できるものに限る。)に関するもの ・1品目として承認がとれる範囲に関するもの ・GCPやGLPの規定の解釈及び適合の必要性に関するもの ・記載整備、MFに関する内容	対面	30分	34,300

相談区分	内容	例	相談方法		手数料 (円)
			対面・書面 電話	相談時間	
事前面談	ア) 個別の申請品目に関わらない薬事法の説明 イ) 医療機器及び体外診断用医薬品の治験相談等を円滑に行うためのもの(複数回可) ・治験相談等を受けた後の、本質に関わらない軽微な変更などのフォローアップ面談も事前面談で受ける。本質に関わる変更は追加相談(治験相談、申請前相談)で受ける。	ア) 通知の解釈に関するもの イ) ・適切な相談メニューの案内 ・相談事項、相談資料の打合せ ・相談記録の解釈に関するもの	対面又は電話	ア) 10分 イ) 30分	無料

PMDA が 2012 年 8 月 13 日に発表した「薬事戦略相談の実施状況について」によると、平成 23 年 7 月 1 日～平成 24 年 6 月 30 日までの再生医療分野の薬事戦略相談の実施実績は以下の通りである⁸。

表 3-5 薬事戦略相談の実施実績

個別面談	再生医療製品	医薬品 (再生医療製品除く)	医療機器 (再生医療製品除く)	計
大学	3	24	23	50(35%)
企業・ベンチャー	0	20	56	76(53%)
研究機関・その他	1	6	10	17(12%)
計	4(3%)	50(35%)	89(62%)	143(100%)

事前面談	再生医療製品	医薬品 (再生医療製品除く)	医療機器 (再生医療製品除く)	計
大学	15	55	21	91(42%)
企業・ベンチャー	27	18	31	76(35%)
研究機関・その他	19	22	7	48(22%)
計	61(28%)	98(44%)	59(27%)	215(100%)

対面助言	再生医療製品	医薬品 (再生医療製品除く)	医療機器 (再生医療製品除く)	計
大学	2	16	2	20(54%)
企業・ベンチャー	4	2	2	8(22%)
研究機関・その他	4	5	0	9(24%)
計	10(27%)	23(62%)	4(11%)	37(100%)

- ・個別面談：手数料不要で、事前面談に向けて戦略相談室のテクニカルエキスパートが、薬事戦略相談事業の手続きや事業の内容を説明する。
- ・事前面談：手数料不要で、相談内容の論点整理のためテクニカルエキスパートが主として対応、必要に応じて審査チームも同席する。
- ・対面助言：手数料が必要で、主として審査チームとテクニカルエキスパートが対応、必要に応じて当該分野の専門委員が同席する（記録は 1 か月目処に確定）。

各種ニュースから収集した大学、研究機関、企業による戦略相談の実施例を以下に示す。

表 3-6 再生医療に関わる薬事戦略相談の実施例

スポンサー	概要
先端医療振興財団	ボラリス Rx は、自家培養軟骨(英 Arthro Kinetics から導入)に関して確認申請を行っていたが、確認申請の通過に想定以上の時間がかかり資金が枯渇、2010 年 12 月に申請を取り下げた。先端医療振興財団が引継ぎ、2011 年 7 月の薬事戦略相談制度の導入により、改めて薬事戦略相談を実施、2011 年 12 月に治験プロトコルについて PMDA と合意に至り、2012 年 3 月に IND を提出した。これが薬事戦略相談から IND に至った初めてのケース。
ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	2011 年 2 月に確認申請を取り下げた自家培養角膜上皮について、薬事戦略相談を実施中(治験計画届の提出は 2013 年度を予定)。

⁸ <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html#2>

スポンサー	概要
ツーセル	他家間葉系幹細胞について、PMDAと薬事戦略相談を行い、治験開始に向けて準備を進めていると報道(2012.06)。
京都大学 iPS 細胞研究所	再生医療用 iPS 細胞バンクの構築に向け、PMDA による薬事戦略相談の対面助言を開始したと発表(2011.09)。
国立成育医療研究センター	カルバミルリン酸合成酵素(GSPI)欠損症に対するヒトES細胞由来の細胞を使用した医師主導治験を計画、既にPMDAと薬事戦略相談において対面助言の段階(2012.05)。

第4節 規制当局の審査体制

平成23事業年度業務報告によると、PMDAの常勤役職員数は以下のとおりである⁹。

表3-7 医薬品医療機器総合機構の常勤役職員数

	2009年4月1日	2010年4月1日	2011年4月1日	2012年4月1日	2013年度末*
PMDA全体	521	605	648	678	751
うち審査部門	350	389	415	438	
安全部門	82	123	133	136	
救済部門	32	34	34	34	

*：2013年度末は計画数

医薬品の承認審査では、薬学、医学、獣医学、理学、生物統計学などの専門課程を修了した審査員が、「品質」、「薬理」、「薬物動態」、「毒性」、「臨床」、「生物統計」を担当し、審査チームを形成して審査を行うほか、バイオテクノロジーなどの先端技術を用いた医薬品などについては、高度な知識と経験を有する審査員が審査に加わる。医療機器に関しても、上記の専門分野の審査員の他、医用工学、生体工学、バイオマテリアルなど、工学系の審査員が加わり、非臨床、臨床、生物統計を担当する。特段の資格は要求されていない。

第5節 医療保険制度等

1. 医療保険制度

日本では1961年以降、すべての国民が公的な医療保険に加入することになっている(国民皆保険制度)。医療保険は大きく職域保険と地域保険に分けることができる。職域保険としては、一般の被用者(サラリーマン)とその扶養親族を対象とした「健康保険」と、公務員や船員など特定の被用者とその扶養親族を対象とする「共済組合」や「船員保険」がある。「健康保険」には、主として中小企業の被用者等を対象とした「全国健康保険協会管掌健康保険(協会けんぽ)」と、主として大企業の被用者等を対象とした「組合管掌健康保険」とがある。保険料は、被用者の給与水準によって決まり、被用者本人と使用者がほぼ折半する構造になっている。地域保険としては、個々の市区町村が運営する「国民健康保険」がある。保険料は、世帯ごとに収入や資産額、世帯人数等に応じて算出される。このほか、特定の職種ごとに設立された「国民健康保険組合」がある。75歳になると「後期高齢者医療制度」に全員、加入することになる。

2. 医薬品の保険償還

国民皆保険制度の下で、日本では医薬品の価格は公定価格制となっている。日本における新薬の薬価は、厚生労働大臣の諮問機関である中央社会保険医療協議会(中医協)における薬価算定基準に基づく評価・了承を経て、厚生労働省が決定し薬価基準収載される。

⁹ <http://www.pmda.go.jp/guide/outline/report/file/23-07gyomuhokoku.pdf>

第6節 学会・産業界等の支援体制

日本再生医療学会では、以下のような提言・声明を公表し、再生医療の健全な発展と実用化に向けた支援体制をとっている¹⁰。

表 3-8 日本再生医療学会の提言・声明

提言・声明	年月日	概要
ヒトES細胞研究の規制緩和に関する声明	2008.03.14	日本がマウスやサルを使用したES細胞研究においては世界をリードする研究実績を誇るが、ヒトES細胞に関しては欧米諸国のみならずアジア・オセアニア地区の国々と比べても大きく後れをとっていること、日本発の画期的なiPS細胞の研究を進めていく上でヒトES細胞の研究利用は必須であることを鑑み、ヒトES細胞研究指針の規制緩和を強く求めた
再生医療実現に向けた規制緩和に関する声明	2009.03.05	2008年10月24日の甘利規制改革担当大臣の提言(ライフサイエンス分野の規制改革)及び12月22日の第3次答申について、 ①医療機器の臨床研究用承認制度の創設(日本版「IDE制度」) ②医工連携(医者とエンジニアの役割分担)を可能とする規制改革(自家移植再生医療に係る細胞培養・加工を、安全性等に関する審査を経た上で外部機関への委託を可能とする制度改革が必要) ③高度医療評価制度の積極的運用(臨床段階での保険診療の併用) ④(独)医薬品・医療機器総合機構等の機能・体制強化 ⑤スーパー特区(先端医療開発特区)提案で要望された規制改革提案への対応
再生医療にかかる規制改革の要望と本会の取り組み	2010.03.19	<p>【要望事項】</p> <p>1. ヒトES細胞ならびに死亡胎児由来幹細胞の利用について 文部科学省指針に従って作製された細胞株についても、ヒト胚提供時のインフォームドコンセントの説明において臨床利用の可能性が示されていて、ウイルス等の感染の検査結果により汚染が認められないなどの技術的要件を満たすことができれば、臨床研究や医薬品開発等への活用の門戸を開くことを要望。また、日本においても死亡胎児由来幹細胞の利用を臨床研究指針に取り込むことを要望。</p> <p>2. 再生医療の適用法令 臓器移植法との整合性を鑑み、引き続き治療・再生医療の法制度・法整備のあり方を検討いただくよう要望</p> <p>3. 臨床試験のあり方について 臨床試験の迅速な推進のために、保険外併用療法や高度医療評価制度の拡充と促進、臨床試験ベッドの確保や研究費の臨床研究費への流用化、補償制度の構築等の対策が重要</p> <p>4. 審査体制の更なる強化・充実について PMDAにおける先端医療技術に対する「技術育成」の視点を持った審査手法及び審査体制の確立、細胞治療・再生医療製品についての承認システムに関連法令・通知、審査運用の見直し(例えば日本型 HUD※3 制度等の導入)、及びコンパニオン薬制度の正規導入による治験と併行した重篤患者の治療制度の構築等の検討を要望。また、特に生物系審査の強化等の人員の更なる確保も含めて審査体制の質量両面での強化とともに、積極的な産官学の人事交流や教育事業、専門協議にかかるプール委員への人材の育成を学会と連携して推進することを要望。</p> <p>【学会としての取り組み】</p> <p>1.学会として領域・疾患ごとの安全性・有効性に求められる水準を提言していく。 2.臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする審査の迅速化にむけた支援を積極的に行う。 3.自家細胞臨床研究に当たって、安全確保や Quality Control のために培養施設や培養技術者の認定に関して当学会が積極的に役割を担い、将来、企業の利用も可能にしていく。 4.各領域の治療効果に関するデータベースの構築し、再生医療のヘルス・テクノロジーアセスメント(医療の効率性評価体制)を確立することを具体的に検討する。</p>

¹⁰ <http://www.jsrm.jp/general/declaration.html>

提言・声明	年月日	概要
日本再生医療学会声明文	2011.01.26	国内の医療現場においては、「医師の裁量権」を根拠に、ヒト幹指針の遵守や薬事法に基づく治験等の申請といった安全性の確保等のための正規の手続きを経ず、幹細胞の輸注、投与、移植等の所謂、再生・細胞医療と称する行為が行われているおり、その結果、種々の医療事故等が発生している。これら「未承認の再生・細胞医療」に対して、日本再生医療学会会員に対して、各種法令、通知、告示、ガイドライン等を遵守するとともに、未認可の幹細胞を用いた医療行為に関与しないことを要求。また、患者・患者家族に対しても、「未承認の再生・細胞医療」を謳う診療行為を安易に受診せず、治療を行う医療機関が当該治療に関して公的機関から承認されているか、もしくは臨床研究や治験の承認等を受けていることを確認した上で判断することを推奨。さらに行政に対しても、研究段階である自家細胞・組織等を用いた再生・細胞医療等に対して、臨床研究～治験、診療報酬評価に至る遅滞ない推進を可能とする体制・制度を確立し国民への早期の技術還元の実現を図ることを要望するとともに、所謂、「未承認の再生・細胞医療」に対して医療法、薬事法等の改正等を推進し適切な新しい医療提供体制の構築による国民の安全性を早急に確保することを強く切望。
日本再生医療学会・会員の皆様へのお願い(勧告文)	2011.03.01	会員は、「ヒト幹指針」をはじめとする各種法令、通知、告示、ガイドライン等を遵守し、未認可の幹細胞を用いた医療行為に関与しないよう注意喚起。
2011 年日本再生医療学会声明文	2011.03.02	#今後の要望 【1】合理的で円滑な臨床研究・治験の実施のために下記のような再生医療製品の承認審査のあり方の検討を要望。 1) 審査のあらゆるステージで、疾患や研究に関する専門家の関与 2) 疾患希少性に基づく審査の弾力性 3) FDA のような審査期間の限定 4) 常に最新知識・時代水準と照らして、科学的に検証できる範囲で審査内容がオーバースペックにならないように 5) より厳密かつ詳細な情報のもとに審査を行うための申請者が直接申請内容説明及び質疑を行える体制 6) 審査官の責任体制の緩和 7) 薬事戦略相談の迅速化につながる体制整備 【2】同種細胞の臨床研究利用事業化についての議論の場を設けていくべき #学会としての取り組み 1) 出発細胞や製品の特性・種類ごと、疾患ごと、製品の分類やライフサイクルごとの品質・安全性・有効性評価基準(ミニマムコンセンサスパッケージ+ケースバイケース別上乗せ方策) 2) 審査側(PMDA)への最新知識の提供 3) 審査に協力できる専門家のプール人材確保 4) 培養技術者/施設のガイドライン/認定制度の設置運用及び教育体制強化
日本再生医療学会声明文	2011.08.09	日本再生医療学会は行政当局と連携し、 1) 再生・細胞医療等を臨床研究から治験、診療報酬評価に至るまで遅滞なく推進する体制・制度を確立し国民への早期の技術還元の実現を図ること 2) 「未承認の再生・細胞医療」に対して医療法、薬事法等の改正等を推進し、適切な新しい医療提供体制の構築による患者(国民)の安全性を早急に確保することを強く推進していく。
YOKOHAMA 宣言(日本再生医療学会声明)	2012.06.13	再生医療研究者・開発者から規制当局への要望 (1) 再生医療製品の臨床試験における有効性評価方法の再検討 (2) 上市後の臨床評価を重視する方向での早期承認 (3) 製品に利用される細胞の多様性への配慮 今後の再生医療学会としての取り組み (1) 再生医療製品承認審査のためのガイドライン作成・提言 (2) 再生医療製品の対象疾患に関するデータベース構築 (3) 臨床研究・治験用試験物製造・調製にふさわしい細胞調製施設ならびに細胞調製認定技術士の認定制度と、技術士教育システムの構築

また、再生医療の研究成果を、社会に安全かつ安定的に提供できる体制を構築し、多くの患者の根治と国益の確保、国際貢献を実現すること並びに社会の合意形成に向けて再生医療産業化の道筋を示すことを目的として、2012年6月17日に「一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)¹¹⁾」が設立された。FIRMでは、上記の目的のために、規制・制度WG、医療経済WG、広報WGの3つのワーキンググループを設け、

11 <http://firm.or.jp/>

- 1) 国際的視点に立った再生医療の産業化戦略及び課題に関する提言
- 2) 国内外の再生医療に関わる関係者との交流並びに提携
- 3) 再生医療に関する調査及び統計の実施と公表
- 4) 再生医療に関する研究会、公開講座等の開催、運営
- 5) 前各号に掲げる事業に附帯又は関連する事業を行うとしている。

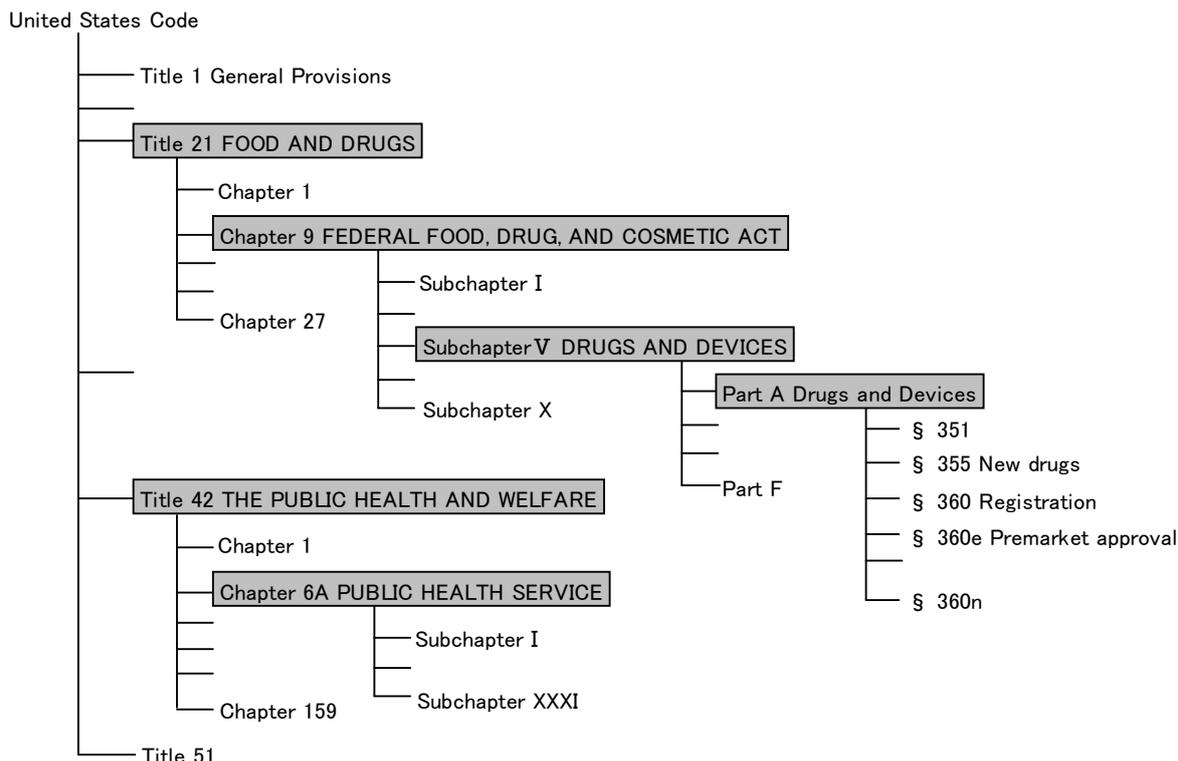
会員（正会員）には、旭化成、アステラス製薬、ウェルタイムコーポレーション、川崎重工業、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、セルシード、武田薬品工業、大日本印刷、テラ、日本ケミカルリサーチ、日立プラントテクノロジー、富士フイルム、メディネット、理研セルテック、オリンパス、東京海上日動火災保険、テルモ、パナソニックヘルスケア、三井住友海上火災保険、タカラバイオ、iPS アカデミアジャパン、ロンザジャパン、協和発酵キリン、ニッピ、ムトウ、Tメディカルサービス、サイトリセラピューテイクス、帝人ファーマ、イーソリューションズ、大塚製薬工場、日本製薬、日本網膜研究所、丸菱バイオエンジ、三菱ケミカルホールディングスが参画している(2013.02.20時点)。

第4章 米国

第1節 再生医療製品の規制制度の概要

1. 医薬品等に関わる法体系の概要

米国の連邦制定法で医薬品等に係るのは、合衆国法典 United States Code (USC) の中で Title 21 (Food and Drugs) 及び Title 42 (The Public Health and Welfare) である。Title 21 と Title 42 の体系を以下に示す。



United States Code の Title 21 は、26 の Chapter (章) より成り立っているが、医薬品等を規制する法律 Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act は、Chapter 9 に登録されている。FD&C Act は 1938 年に制定された法律で、9 つの Subchapter からなり、医薬及び機器に関しては Subchapter V (Drugs and Devices) で規定されている。

USC の Title 42 は、152 の Chapter より成り立っており、Chapter 6A に Public Health Service Act が記載されており、臨床試験での被験者の人権保護のあり方などが規定されている。

これらの法律を施行するための規則 (行政法) が、Code of Federal Regulations (CFR) に編纂されており、CFR の Title 21 (21 CFR) が医薬品・食品分野、Title 42 (42 CFR) が Public Health に関する行政法である。

これらの規則の運用等に関する FDA の考え方を示すものとして、各種の Guidance が発行されている。FDA の Guidance は、一般的に FDA の考え方を示すひとつの指針であり、法的な拘束力はなく、正当・妥当な理由があれば FDA Guidance を必ずしも遵守する必要はない。

2. 再生医療製品の法的な取り扱い

米国では再生医療製品は、Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products (HCT/Ps)として定義されている(21CFR1271:Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products)。

(1) HCT/Ps の定義 (21CFR1271.3 (d))

ヒトの細胞又は組織を含む、あるいはそれらからなる製品で、ヒトに対して移植 (implantation 及び transplantation)、輸液 (infusion)、transfer (ヒト受容者にヒト生殖細胞を移植すること) を目的とするもので、例として骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、ヒトの末梢及び臍帯血から得られた造血幹細胞/前駆細胞、manipulate された自家軟骨細胞、合成マトリクス上の上皮細胞、精液及び他の生殖組織などがあげられるが、これに限らない。

原文: Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) means articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient. Examples of HCT/Ps include, but are not limited to, bone, ligament, skin, dura mater, heart valve, cornea, hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood, manipulated autologous chondrocytes, epithelial cells on a synthetic matrix, and semen or other reproductive tissue.

FDA は、HCT/Ps について、FDA Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Product List を公表しており、CBER 取扱い (Biologics)、CDRH 取扱い (医療機器) 及び Combination (組合せ) に分類して HCT/Ps のリストを例示している¹²。

以下の物は HCT/Ps とはみなされない。

- (1) 血管が形成されている移植用臓器 [vascularized human organs]
- (2) 全血又は血液成分、又は血液由来製品 (21CFR607, 207 に製品リストが記載)
- (3) 分泌されたあるいは抽出されたヒトの成分、例えばミルク、コラーゲン、細胞因子などであるが、HCT/P と見なされる精液は含まれない。
- (4) 自家移植に用いられる目的で minimally manipulate された骨髄で他の物とは結合していないもの (水、クリスタロイド [生理食塩溶液、乳酸リンゲル液、ブドウ糖溶液、等張塩類など]、又は殺菌剤、保存剤を除く、もし何かが加えられている場合は、骨髄に関係する安全性につき新たな問題の生じることのないものの場合)。
- (5) HCT/P の製造のための補助製品
- (6) ヒト以外の異種動物由来の細胞、組織、臓器
- (7) § 809.3(a) に規定の体外診断製品
- (8) 臓器から回収された血管で、臓器移植のためだけに用いられることが明記されているもの。

(2) HCT/P 製造事業者が順守しなければならない法規 (21CFR1271.10、15、20)

HCT/Ps の製造事業者は、以下の規定に従わなければならない。

1. (a) 以下の(1)～(4)項の全てに適合する HCT/P を製造する事業者 (establishment) は、PHS Act 第 361 項及び本 Part1271 によってのみ規制される: (21CFR1271.10)
 - (1) HCT/P が、最小限の加工がされたもの [minimally manipulated] である場合;
 - (2) HCT/P が、相同性使用 [homologous use] のみに限られたものであり、ラベル、宣伝、又は

¹² <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/TissueTissueProducts/RegulationofTissues/ucm150485.htm>

- 他の指標に製造業者の目的意図が示されている場合；
- (3) HCT/P が、他の物質（HCT/P に関係した新たな臨床上の安全性の問題を起こさないような水、クリスタロイド、又は滅菌、保存、保管剤を除く）と混合されていない、及び
- (4) 以下の何れかに該当する場合：
- (i) HCT/P に、全身的な影響がなく、その一次的機能として生きた細胞の代謝作用に依存することがない場合
- (ii) HCT/P に、全身的な影響がある、又は一次的機能として生きた細胞の代謝作用に依存することがある場合で、かつ
- (a) 自家使用 [autologous use] のためである場合；
- (b) 第 1 親又は 2 親等の血縁関係 [blood relative] の同種のための使用 [allogeneic use] である場合；又は
- (c) 生殖目的の使用 [reproductive use] である場合
- (b) 上記 (a) 項に該当する HCT/P を製造する国内、国外の事業者は、
- (1) FDA に登録しなければならない、
- (2) 製造する各 HCT/P のリストを FDA に提出する、及び
- (3) 本 Part 1271 項のその他の要求事項を遵守しなければならない。
2. 以下の HCT/P を製造する事業者は、21CFR1271 が要求する項目を遵守する必要はない(21CFR1271. 15)。
- (a) HCT/P を非臨床的研究又は教育の目的のみに使用する場合
- (b) HCT/P を個人から採取し、同じ外科手術の経過として同一の人物に移植する事業所である場合
- (c) 輸送業者であって、HCT/P 製品を受諾、受取、輸送又は配達する場合
- (d) 同一施設内で、挿入、移植、注入又は transfer（ヒト生殖細胞又は組織を受容者に移すこと）のみの目的で受取及び保管を行い、回収、スクリーン、試験、プロセス、表示、包装又は流通を行わない事業所の場合
- (e) 生殖細胞又は組織の回収のみを行う事業所であり、それらを直ちに細胞又は組織のドナーの性的近親パートナーに移す場合
- (f) 登録された事業所との契約、合意又は他の約束による細胞又は組織の回収のみを行う個人であり、回収した細胞又は組織を登録された事業所に送付する場合は、登録又は個別のリスティングを要求されることはないが、Part 1271 項の他の規定については遵守しなければならない。
3. 21CFR1271. 10(a)に示した基準に適合しない HCT/P を製造し、また 1271. 15 に示した除外規定にも適応しない HCT/P の製造事業者である場合は、その HCT/P は FD&C Act の規制による医薬品、医療機器又は生物学的製剤として、又は PHS Act 351 項及び Title 21 Chapter I の該当する規則による規制を受ける (21CFR1271. 20)。

適用される規則には、§ 207. 20 (f)、§ 201. 1 (c)、§ 201. 2、§ 211. 01 (b)、§ 807. 20 (d)、及び § 820. 1 (a)があり、Part 1271 の Subparts B、C 及び D の手順に従わねばならないが、これらに限定されるものではない。

ここで用いられている用語の定義は 21CFR1271. 3 によると、

- (b) establishment: HCT/P の製造に従事する一つの管理の下にある事業の場所 (place of business under one management) で一つの物理的な場所 (one general physical location) にあり、(1) HCT/P 製造に従事する個人、共同経営会社、法人、団体その他の法人 (any individual, partnership, corporation, association, or other legal entity) 及び(2) HCT/P 製造の受託製造サービスに従事する施設が含まれる
- (c) homologous use: 受容者の細胞又は組織が HCT/P で修復、再構築、代替、補足され、提供者で果たしていたと同じ機能が受容者でも機能することによりおこる
- (f) minimal manipulation:
- (1) 構造体組織の場合、組織の再構築、修復又は置換に関係する本来の性状を変更することのない加工
- (2) 細胞又は非構造体組織の場合、細胞又は組織の関係する生物学的特性を変更することのない加工となっている。

HCT/P が minimally manipulated であり、かつ homologous use などである場合は、当該 HCT/P の製造者は PHS Act 第 361 項、及び 21CFR1271 の規制を受け、事業者登録及び HCT/P

製品リストのFDAへの提出が求められる(21CFR1271.10)。それ以外のHCT/Pを製造し、除外規定にも適合しない製造者の製造するHCT/Pは、FD&C Actの規制による医薬品、医療機器又は生物学的製剤として、又はPHS Act351項及びTitle 21 Chapter Iの該当する規則による規制を受ける(21CFR1271.20)。

PHS ActのSectionの351項及び361項は、United States Codeではそれぞれ、SUBCHAPTER II-GENERAL POWERS AND DUTIESの「Part F-Licensing of Biological Products and Clinical Laboratories, subpart 1-biological products, § 262.Regulation of biological products」、及び「Part G-Quarantine and Inspection, § 264.Regulations to control communicable diseases」に相当する。

Public Health Service ActのSection 351では、

(a) Biologics licenseとして、

そのbiological productが有効なbiologics licenseを取得しており、かつ製品の個々の包装に(i)製品名、(ii)製造者の名前、住所、登録番号、(iii)製品の有効期限、が簡潔に記載されていない限り、州をまたがる通商に記載してはならない。

(j) Federal Food, Drug, and Cosmetic Actの適用として、

このセクションの規制の対象となるbiological productにはFederal Food, Drug, and Cosmetic Actが適用される

ことなどが記載されている。

一方、Public Health Service ActのSection 361は、

(a) Surgeon Generalによる発布と施行

Surgeon Generalは、外国からアメリカ合衆国又はその属領への、あるいは一つの州又は属領から他の州又は属領への、感染性疾患の導入、伝染、あるいは蔓延を防止するのに必要であると判断した場合、長官の承認のもとで、そのために必要な規制を立法し施行する権限を有する。そのような規制を実行し施行する目的で、Surgeon Generalは必要と判断した場合、感染あるいは汚染しておりヒトへの危険な感染源となりうる動物あるいは製品[原文ではarticle]を検査、燻蒸、消毒、清掃、害虫駆除、破棄、及びその他の措置を講じることがある。

としている。

(3) Minimal manipulationの範囲

minimal manipulationについては、「構造体組織の場合、組織の再構築、修復又は置換に関係する本来の性状を変更することのない加工」、「細胞又は非構造体組織の場合、細胞又は組織の関係する生物学的特性を変更することのない加工」と定義されている(21CFR1271.3(f))。

構造体組織の場合の“本来の性状を変更しない”という表現は、どこまでが変更ないとみなされるのか不明確であり、数多くのRFD(Request for Designation)がFDAに寄せられた。これに呼応して、2006年に構造組織体に対するmanipulationがminimumなのか否かに関するGuidance(Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update)を発表している¹³。それによれば、組織に加えられる操作の及ぼす効果がnegativeであれpositiveであれ、組織の利用性に関する性

¹³ <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm073396.htm>

状を変えたと FDA が判断する時は、その操作は minimum manipulation 以上とみなされ、その HCT/P は FD&C Act 及び PHS Act 351 に準拠して取り扱われるとのことである。FDA は “Tissue Reference Group” と称される委員会を立ち上げて、RFD の処理を行っている。

このほか関連するガイドラインを以下に示す。

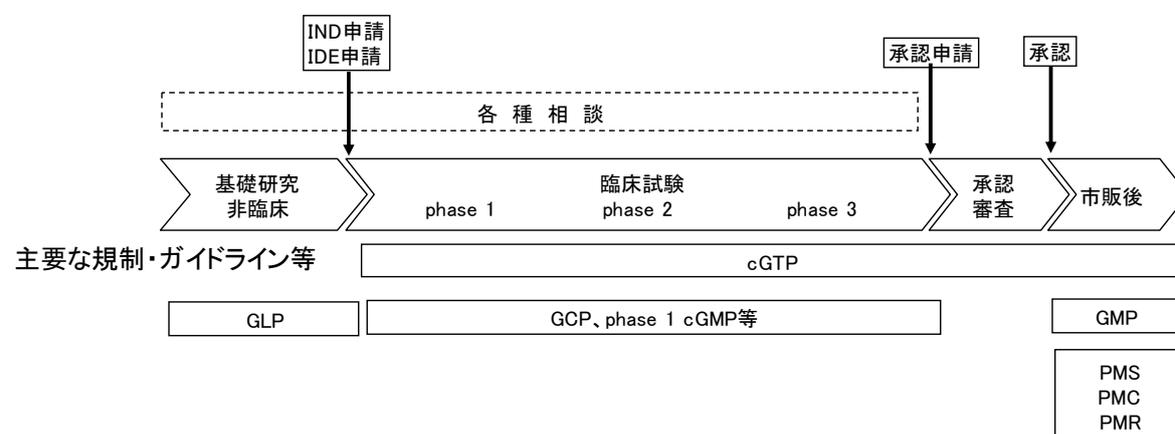
ガイドライン名	概要
Guidance for Industry Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Small Entity Compliance Guide (OBER August 2007)	Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act (Public Law 104-121) section 212 に則り、HCT/Ps を製造する小規模事業者 (small entity establishments) が、21 CFR Part 1271 に規定された HCT/Ps の規制体系を理解し遵守するのを支援するために作成されたもの
COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL Inspection of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) 7341.002	PHS Act の section 361 によってのみ規制される HCT/Ps に関する遵守及び監視活動に関する情報を提供するもの
COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL Imported Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products (HCT/Ps) 7342.007	PHS Act の section 361 及び 21 CFR 1271 によってのみ規制される輸入された HCT/Ps に対して、FDA が許容性に関する決定を下す際の情報を提供するもの

第 2 節 承認までのプロセス

FDA は Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products (February 28, 1997) [Docket No. 97N-0068] の中で、HCT/P 規制の原則についての考えを示している¹⁴。その中で、細胞及び組織に基づく製品の規制を、

- ・ AIDS や肝炎のような感染症を伝播させてしまう可能性のある汚染された組織が無意識に使用されることの防止
- ・ 組織を汚染あるいは損傷するような不適切な取り扱い及び加工の防止
- ・ 高度に加工され組織、通常の機能とは異なる目的で使用される組織、非組織性の構成要素と組み合わせられた組織、又は代謝機能を目的として利用される組織の臨床上の安全性と有効性を確保

という 3 つの領域に着目して行うとした。そして再生医療製品は多様であり、単一のスキームで規制することは困難であるとして、個々の製品のリスクに応じて規制を行うとしている (risk-based approach)。以下に示した米国における再生医療製品の研究開発～承認におけるプロセスにおいても、リスクに応じた規制が行われている。



14 <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM062601.pdf>

1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等

Good Laboratory Practice (GLP) とは、化学物質及び生物製剤の安全性に関する非臨床試験におけるデータの品質 (Quality) と、信頼性 (Credibility) を確保するために開発された、品質管理 (QC: Quality Control) 及び品質保証 (QA: Quality Assurance) のシステムであり、新規に開発される医薬品などの安全性を適切に評価するための規制で、ソフト面とハード面の両方について細やかに規定されている。

その根本となる原則は、明確な試験計画書と標準操作手順に従って実施し、その実施について試験責任者と信頼性保証部門を任命／設置して、両者による試験研究の管理及び信頼性保証を行うシステムである。また当該試験のトレーサビリティを保証し、後日試験を再構築できるように、生データ、そのほかの査察等の記録を厳格に保存することが定められている。

GLP を規定する米国の法は、21 CFR Part 58 である。21CFR58 は、Subpart A～K より成り立っている。

- Subpart A: 一般的条項の項では、本規定の目的、使用される用語の定義などが説明されている。
- Subpart B: 組織体と要員の項では、試験施設の管理者に試験責任者と信頼性保証部門の設置を義務付け、両者の業務内容、責任について詳細に規定している。試験責任者は当該前臨床実験室研究の実施について全般的責任を有し、実施過程でのプロトコル、標準操作手順からの逸脱や、是正措置などについて承認の可否について最終的責任を有する。信頼性保証部門は、当該試験を実施する組織から独立し、試験施設で行われる試験がこの法令に従っていることを運営管理者に対して保証するための組織をいう。GLP に規定されており、試験を実施しない人又は組織で構成される。試験の信頼性を保証する責務を有し、具体的には、試験の実施現場への立ち合い、報告書の作成状況や施設の運営状況等を監査することにより、ソフト面とハード面の両方から試験や施設が GLP に遵守していることを第三者的な立場で評価する役割を担う。
- Subpart C: 施設の項では、特にあるべき動物飼育施設について規定がなされている。また、記録、生データの保管庫の設置を義務付け、承認された人物のみがアクセス可能で、第三者のアクセスは制限されている。
- Subpart D: 機器の項では、使用される機器には、標準操作手順書が用意されていること、定期的な点検検査が行われていること、それらの記録が保存保管されていることなどが定められている。
- Subpart E: 試験施設運営の項では、試験施設の運営が、全般にわたって標準操作手順に従い運営管理が行われることを定めている。
- Subpart F: 被験物質及び対照物質の項では、試験にかかわる物質の取り扱いについて規定しており、それにより物質の取り違えあるいは誤使用をいかに防ぐかを定めている。また、物質がキャリアなどと混合されて使用する場合についても配慮されるべき事項が規定されている。
- Subpart G: 非臨床実験室研究実施のためのプロトコルの項では、研究を実施するためにはプロトコルを作成し、これにしたがい実施しなければいけないと定めているが、プロトコルで定める事項、発生した記録に記載されなければいけない事項などが説明されている。
- Subpart J: 記録と報告の項では、最終報告書の中で記載すべき項目が規定されている。また、研究から派生する記録、標本、サンプル、生データの保管方法、保管期間、管理方法などが定められている。
- Subpart K: 試験施設の欠格の項では、欠格とする目的、欠格となる原因、欠格にする時の手順、欠格通知の仕方 (情報開示)、欠格からの復帰などの事項が説明されている。

GLP が適応される研究は、研究及び販売承認申請を FDA に申請する際に申請をサポートする資料として前臨床実験室研究を用いる場合である。研究及び販売申請の定義及び前臨床実験室研究の定義は Subpart A に定められているが、研究内容は被験物質の安全性を実

験室条件下で、試験系で予見的に研究することを意味する。従って安全性試験に限定され、有効性の確認、作用機序の確認などの研究には適応されない。研究の承認申請の中には、IND 申請も含まれており、ヒトでの治験開始には安全性試験は GLP 準拠で実施されていなければならない。

非臨床安全性試験とは、臨床において発生する可能性のある副作用（標的臓器、回復性など）を予測するために試験系（被験物質が摂取され、あるいは加えられた動物、植物、細胞、微生物の系）で行う研究で、得られた情報をもとに、人に投与する初回投与量の設定、治験での安全対策のためのモニタリングの手段の設定、などが行われる。従って、単なる毒性試験ばかりでなく、薬動力学も安全性試験の一環としてとらえられ、GLP 適応試験で実施されなければいけない。

再生医療／細胞医療の研究に関する GLP に限定したガイドラインを見つけることができなかったが、2010 年に FDA が発表した心臓系疾患に対する細胞治療の指針（Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease, 2010 FDA）は、前臨床試験研究及び臨床試験をどのように取り進めるべきかのガイドラインが示されている¹⁵。

その中で、検討されるべき前臨床試験として、

1. 薬剤に対する生物学的反応（Proof Of Concept の証明、有効性を示す実験、安全性研究）
2. 生物学的反応の持続時間（効果発現を評価するのに必要な時間、及び効果の持続時間）
3. 毒性（移植した細胞が及ぼす局所的有害反応、及び細胞が他の臓器に移動した場合の全身的反応を検討する事、及び腫瘍形成能）
4. 用量反応（移植細胞数の変化が心臓の修復、機能に及ぼす影響）

が記載されている。

また、同ガイドラインでは、安全性の評価に関する動物実験は、21CFR58 GLP 規則に準拠して実施されること、もし実行されなかったときには、なぜ実行できなかったのかその理由、プロトコールからの逸脱があった場合には、その個所を特定し、そのことによる研究全体に対する影響を考察することと規定している。

生物学的安全性試験のデータについては、全て GLP 準拠であることが原則であるが、やむを得ずして GLP に適合しない方法、手順等で試験が行われた場合には、当該不適合部分及びそれが試験全体に及ぼす影響の評価について陳述書に記載することが必要となる。

再生医療／細胞医療の場合に、安全性試験にはどのようなものが含まれるか、調査してみたが、細胞・組織加工製品の種類や特性、臨床上の使用方法が多様であるため、必要とされる試験を一律に規定することは難しいようで、個々の製品の特性に合わせ、ケースバイケースで評価することが必要と考えるのが一般的のようである。

15

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM164345.pdf>

2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等

USC、CFRなどの連邦政府の法・規則の中で、臨床試験を実施する際に関連のある規則としては次のものが上げられる。

- *42USC §289 Institutional review boards ; ethics guidance program
- *21CFR Part 50 Protection of Human Subjects
- *21CFR Part 54 Financial Disclosure by Clinical Investigators
- *21CFR Part 56 Institutional Review Boards (IRB)
- *21CFR Part 312 Investigational New Drug Application

21CFR Part 50 は、治験対象者の人権を保護するための基本的な規則となっている。本規則により、治験対象者からの Informed Consent (IC) の取得を義務付け、また治験を総括した監督するための機関として IRB (Institutional Review Board) を設置することを義務づけている。IRB は治験の内容について承認し、また場合により中断を命ずることもできる最高の意思決定機関である。

§ 56.103 Circumstances in which IRB review is required.

(a) § 56.104 及び 56.105 の場合を除いて、(parts 312、812 及び 813 に規定されているように) Food and Drug Administration に対して事前の提出要件を満たさなければならぬいかなる clinical investigation も、本 part の要件を満たす IRB による審査と承認を受け、継続的な審査が行われない限り、開始することはできない。

21CFR Part 56.108 には、IRB の機能として次のように記載されている。

- a) IRB は次の事項に対して書面で記載された手順に従う。
 - 1) 研究の最初の、及び継続的な総括を行い、それにより見出した事項を研究者及び機関に報告する。
 - 2) どのプロジェクトに対してより頻度の高い総括をしなければならないか、どのプロジェクトが前回に総括して以来、実質的な変化が起きていないかどうか証明するために研究者以外からの情報を必要とするかどうかを決定する。
 - 3) 研究活動での変化を IRB に迅速に報告できることを保証する。
 - 4) IRB が承認した期間中に、被験者に対する緊急事態の場合を除いて、なんらかの変更が IRB の承認なしに開始されないことを保証する。
- b) IRB は書面で記載された手順に従い、IRB、研究機関、FDA に次の事項を迅速に報告できることを保証する。
 - 1) 被験者あるいは他に対する危険を含む予想をしていない問題点
 - 2) IRB による決定、要求に遵守しないような重大なあるいは継続的な事例
 - 3) IRB 承認のいかなる中断あるいは停止
- c) 促進総括手順の場合を除き、科学的領域が専門でない IRB メンバーが少なくとも一人を含む大部分のメンバーが参加している召集された会議で提案された研究を総括する。研究が承認されるためには、会議に参加している過半数の承認を得なければならない。

また § 56.111 Criteria for IRB approval of research には、IRB による研究承認の要件として以下の全てを満たすことが求められている。

- (1) リスクの最小化
- (2) 期待される benefit に関連してリスクが妥当である。
- (3) 被験者の選抜が公正である。
- (4) Informed consent の取得
- (5) Informed consent が適切な文書となっている。
- (6) 必要に応じてデータのモニタリングにより安全性が確認できる。
- (7) 必要に応じて被験者のプライバシーとデータの機密性が保護される。

21CFR Part 54 では、治験に参加する研究者は、その研究のスポンサーからいかなる経

済的な利害関係があってはならない事を規定している。

21CFR Part 312 Investigational New Drug Application では、「スポンサーが investigational new drug を用いた臨床試験 (clinical investigation) を開始しようとする場合は、FDA に IND を提出しなければならない」、また「スポンサーは IND が有効とならない限り、臨床試験を開始してはならない」ことが規定されている。「スポンサー」に関して、企業、個人は同等であり、全ての臨床試験は FDA の審査を受けることになる。

clinical investigation : 医薬が一人かそれ以上のヒト被験者に対して投与、投薬又は使用されるいかなる実験。本 part の目的として、実験とは市販医薬の医療行為における使用を除く、あらゆる使用を指す。

investigational new drug : clinical investigation で使用される新規な医薬又は生物医薬。体外診断目的で使用される生物学的製剤をも含む。

スポンサー (sponsor) : clinical investigation の開始に責任を有する person。スポンサーは個人又は製薬企業、政府機関、学術機関、民間団体、又はその他の機関であってもよい。

以上、連邦政府が定めている規制は、臨床試験に関して Good Clinical Practice (GCP) 実施の際の一般的遵守事項を定めるもので、その中に再生・細胞医療に特化して治験を取り進める際の遵守事項、治験の要件等の記載はなかった。臨床試験に関連するガイドライン等を以下に示す。

ガイドライン名	概要
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) (CBER April 2008)	ヒト体細胞治療の IND を申請するスポンサーに対して、IND に含めるべき Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) 情報に関する推奨事項をまとめたもの
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) (CBER April 2008)	体細胞治療の IND 申請の際の CMC に関する推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry Cellular Therapy for Cardiac Disease (CBER, CDRH October 2010)	心臓疾患の細胞治療を開発しているスポンサーに対して、前臨床及び臨床試験の設計、IND に含めるべき chemistry, manufacturing, and controls (CMC) 情報に関する推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products (CBER January 2011)	細胞及び遺伝子治療製品の製造者に対して、IND/BLA を支援する効能 (potency) を測定する試験を開発する際の推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry and FDA Staff Investigational New Drug Applications (INDs) for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications (CBER June 2011)	スポンサー-potential sponsors (臍帯血バンク・登録所、移植センター、sponsor-investigators を務める医師等) となりうるものを対象として、最小限の操作を施した血縁関係のない同種の臍帯血ドナーから採取した胎盤/臍帯血由来造血幹/前駆細胞を特定の適応に対して造血機能の再構築を行う際の IND 申請に関する助言をまとめたもの
Guidance for Industry Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage (CBER, CDRH December 2011)	IDE 又は IND のスポンサーに対して、膝軟骨の修復あるいは置換を意図する製品の申請を行う際に記載されているべき情報に関する推奨事項をまとめたもの

3. 製造に関する規制・ガイドライン等

米国において、再生・細胞医療治験薬の製造に対してどのような cGMP 基準が適応されるのか、通常の cGMP、生物製剤に適応される cGTP、及び P1 治験に用いられる治験薬（以下、P1cGMP と略）に関する FDA 法令及びそのガイドラインを比較しながら調査した。通常の cGMP として、1978 年に最初に制定された 21CFR210 及び 211 の内容を精査し、生物製剤の製造に適応される基準として 21CFR1271、P1cGMP として 2008 年制定の以下のガイダンスを精査してそれぞれ比較した。

- 21CFR210/211 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs:General and for Finished Pharmaceuticals (cGMP)
- 21CFR1271 : Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products (cGTP)
- Guidance for Industry : CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (P1cGMP)

cGMP は、current Good Manufacturing Practice の略号であるが、Current はその時点で最新のという意味で用いられている。CGMP は、製造工程を適切にデザインし、モニタリングし、管理することを保証するシステムを提供することにより、これを遵守することにより医薬品としての同一性、純度、強度、質が保証されることになる。

(1) FD&C Act

FD&C Act501 [21USC § 351] では、医薬品は製造、処理、梱包、保管等に関して cGMP に則って行われなければならないことが明記されている。

FD&C Act の 501 (a) (2) (B) 項 (21 U.S.C. 351 (a) (2) (B))

「cGMP は、その薬剤が安全性についてこの法令に記された要求を満たし、それが保持しているとき、そのように示されている同一性と強度を持ち、品質と純度の特性を備えていることを保証するためのものである。製造、処理、梱包、保管の方法やそれを行う施設、管理体制などが cGMP に適合しない場合や、cGMP に従って運営、管理されたものでない場合には、その薬剤は法的基準に適合していないと見なされるであろう。」

これに則り、1978 年に 21CFR210、211 が制定され、CGMP の細則が決められるに至った。その後、原薬 (API:Active Pharmaceutical Ingredient) の製造に関する cGMP 指針、細胞治療に関する指針 (Good Tissue Practice) など、特定物質に関する GMP 指針が制定されるようになってきた。また、開発初期の段階である P1 臨床試験用の治験薬に対する cGMP ガイドラインが 2008 年に発行されたが、その背景には、21CFR211 が商業生産されている製剤の生産をも規制するものであり、P1 治験用製剤のように、生産規模、到達している生産技術のレベルなどまったく違った状況の製剤には異なった規制が必要になった、ということがあげられる。この P1 治験製剤の製造に関するガイドラインは 1991 年からドラフトの形で発行されており、2008 年に正式のガイダンスとして発行された。以下に、それぞれの規定の概略について述べる。

(2) 21CFR210/211 (cGMP)

医薬品の製造、処置、包装などの各ステップで使われる方法、施設、管理方法についての現行の望ましい製造履行方法を指針するものである。対象となる物質はヒトに使用する

生物学的製剤を含むヒト治療薬であるが、OTC 薬は、この規制の対象から除外される。生物学的製剤の中にヒト細胞が含まれるか否かについての記載はない。本規制は、治療薬の製造者・製造施設が順守すべき事項を示しているが、項目として次の事項について具体的に遵守しなければいけない作業手順が記載されている。

- ・機構と従事者（QC の責任、従事者の職責など）
- ・建物と施設
- ・設備
- ・原材料と製剤（ヒトに投与される最終剤型）の管理・容器・栓、製造と製造工程の管理
- ・製造とその工程の管理
- ・梱包とラベル添付
- ・保管と配送
- ・試験検査管理
- ・記録及び報告
- ・返却物品管理の治療薬の製造から配送までのすべての段階での作業指針を示している。

本規制は、関連する規制が別にあるときは、その規制と補完的に用いられ、取って代わるような規制ではないことが明記されている。

（3）21CFR1271（cGTP）

本規制は、ヒト細胞、ヒト組織及び細胞・組織をベースとする製品（HCT/P）に関するもので、以下の 4 パートに分かれてそれぞれの作業手順が示されている。

Subpart A：一般規定

Subpart B：HCT/P を製造する事業所又は製造者（以下 establishment と略す）の統一的な登録、及び製造する HCT/P のリストの届け出制を確立するための手順

Subpart C：細胞・組織のドナーの適格性について

Subpart D：Current Good Tissue Practice（cGTP）と、伝染性疾患の導入・伝播・拡散の防止の手順の確立について

Subpart E：施設に関する追加事項

Subpart F：施設の査察について

Subpart C ドナー適格性の項では、次の内容が規定されている。

1271.45 本 Subpart の要求事項

1271.47 確立し、また維持しなければならない手順

1271.50 ドナーとしての適格性の決定方法

1271.55 ドナーの適格性の確認後に、HCT/P 製品に添付しなければならない記録と、保存しなければならない記録

1271.60 ドナーの適格性の決定が完了するまでの一時保管に関する順守事項

1271.65 ドナーの適格性不合格の HCT/P 製品の保管方法、及び許可されている他目的使用

1271.75 ドナーの一次試験（スクリーニング）

1271.80 ドナーの試験のための順守事項

1271.85 細胞及び組織のタイプの差異による、ドナーの試験の差異

1271.90 ドナーの適格性確認の順守事項に除外

Subpart C は、Subpart D の cGTP の一環であり、伝染性病原体による感染のリスクを排除するためにドナーの選別、試験を義務づけている。伝染性病原体の種類としては、HIV、HBV、HCV などの多くのウイルスの他、*Treponema pallidum*、*Chlamydia trachomatis* など多岐にわたり、それらの病原体が HCT/P に混入しているかどうかの試験法についても述べられている。ドナー適格性試験については、本 Part でも述べられているが、Guidance も

発行されている¹⁶ (Guidance for Industry : Eligibility Determination for Donors of HCT/Ps)。

Subpart D の cGTP に関する規定は、治療薬の製造者・製造施設が順守すべき事項を示しているが、項目として次の core cGTP 要件が記載されている。

- 1) 施設に関する要件 (§ 1271.190(a) and (b))
- 2) 環境管理に関する要件 (§ 1271.195(a))
- 3) 設備に関する要件 (§ 1271.200(a))
- 4) 補給品、試薬に関する要件 (§ 1271.210(a) and (b))
- 5) リカバリーに関する要件 (§ 1271.215)
- 6) 加工及びプロセス管理に関する要件 (§ 1271.220)
- 7) ラベル添付に関する要件 (§ 1271.250(a) and (b))
- 8) 貯蔵に関する要件 (§ 1271.260 (a) through (d))
- 9) HCT/P の納入、前配布、配布に関する要件 (§ 1271.265(a) through (d))
- 10) 提供者適格性に関する要件 (§ § 1271.50, 1271.75, 1271.80, 1271.85)

Subpart E では、HCT/P を投与したヒトの副作用が現れたとき、Establishment の義務として、この事例の FDA への報告、HCT/P 製品へのラベル添付を行うことが規定されている。

Subpart F では、Establishment は FDA の任意の意思による査察を受け入れなければならないこと、HCT/P を輸入する際の手順が規定されている。

(4) P1cGMP

本ガイダンス (Guidance for Industry : CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (July 2008)) は、第 1 相試験としてヒトに使用しようとする、次のような製剤 (生物製剤やそのプラセボを含む) に適応される。組換え型又は非組換え型治療用製品、ワクチン製剤、アレルギー製剤、生体内診断薬、血漿製剤、血液や血液成分、遺伝子療法製剤、体細胞療法剤 (異種移植製剤を含む) など。これらの治験薬の製造には、FD&C Act § 501 に準拠しなければならないが、cGMP 規定 (21CFR210/211) への適応は除外される。また、次の治験薬は本ガイダンスの適応を受けない。

- * PHS Act 361 項のもとでのみ規制されるヒトの細胞製剤や組織製剤 (いわゆる “minimally manipulated” とされる、通常の治療法として既に確立している骨髄移植や末梢幹細胞移植に用いる細胞などをさす)
- * FD&C Act における医療機器承認規定の対象となる医薬品についての臨床試験
- * 第 2 相及び第 3 相試験のために製造された治験薬
- * 既に承認された製剤で、用途拡大のため P1 試験を実施するときなど
- * PET に用いる医薬品

本ガイダンスは、FD&C Act § 501 の cGMP の要件に準拠するための取り組み方を概説し、其の上で P1 治験薬の製造に際してどのような要件を満たせば cGMP に準拠することになるのか、その取り組み方を提案しているものである。例えば、cGMP の QC 管理では、i) 明確に文書化された手順、ii) 適切に管理された設備、及び iii) 製造、検査過程で正確かつ一貫して記録されたデータの 3 項が守られれば P1cGMP を順守していることになるとし、また、いくつかの本ガイダンスに対しても、代替方法があると思われるが、事業者は、特定の製

¹⁶ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm091345.pdf>

品・製造業務に対する cGMP に適合した、基準、工程、作業手順の実施を保証する最適な、科学的な手順を採用し、合理的な CGMP を考察することが可能であると、指摘している。そのために、1)潜在的な危険性を明確にし、製造環境の評価を行う、2)治験薬製造の前、中、後を通して、治験薬の品質を保ち、危険性を最小にするための適切な行動をとることが推奨されている。

(5) 考察

P1 に用いられる HCT/P の製造には P1cGMP が適応され、21CFR211 の cGMP 規定からは免除される。cGMP と P1cGMP 中で規定されている項目をみると、次の点でいくつかの違いがある。

- ①梱包とラベル添付の作業
- ②安定性試験
- ③製造記録

は cGMP では詳細に規定されているが、P1cGMP では、留意しなければいけないポイントが述べられているにすぎない。その代り、特殊な製造状況の場合については、P1cGMP では、比較的詳しく述べられているが、P1 治験製剤でも微生物汚染などの可能性をできるだけ排除したいとの観点からと思われる。それらは、cGMP が商業生産も視野に入れているのに対し、P1cGMP では、P1 治験という特殊な状況で治験薬の安全性と有効性をいかに確保するかと云う事を視野に入れているからであると思われる。

FD&C Act § 501 では、治験薬を製造する際に、GMP に準拠しなければならないと規定されているが、P1 用の HCT/P の製造で、GMP をどのように担保するかと云う点に関し、P1cGMP は、

- ①明確に文書化された手順
- ②適切に管理された設備
- ③検査を含む、製造過程で得られた正確にかつ一貫して記録されたデータ

の3つの要件を満たし、これらが QC 機能により適切に管理されている限り、GMP 製造の遵守を担保している、ということができるとしている。また、FD&C Act § 501 では、cGMP は治験薬のバッチごとの生産に対して実施されなければならない、としているが、P1cGMP では非常に柔軟性に富む。特に、細胞のように生産が困難でその一部保存が出来ない、あるいはすべての検査項目を完結できないような場合があることから、バッチごとの GMP 管理は必要とされていない。特殊な状況下では、正当性があるかぎり柔軟に対応可能である。

また、P1cGMP は規制ではなく、ガイダンスであり、いかなれば正当な理由がある場合には本ガイダンスに準拠しなくても差し支えない、ということになる。ガイダンスの中にも、“should (すべきである) が用いられている場合は、それは示唆、勧告を意味するものである”と述べられているし、また各ページには、“Contains Nonbinding Recommendation”と注釈が付けられている。

一方、P1 用の HCT/P 製造に 21CFR1271 (CGTP) 規定が適応されるのかどうか、P1cGMP は何も触れていない。P1cGMP には、21CFR210/211 (cGMP) との比較で作られた規則のため、21CFR210/211 に関する多くの引用、参照があるが、21CFR1271 に関する引用、参照はまったくない。生物学的製剤の語句を用いている部分でも、21CFR1271 を参照せず、21CFR600

を引用しているにすぎない。

cGMP と cGTP はそれぞれ補完的な規定であり、どちらが上位概念という性質の規定ではなく、場合により、両方の規定を順守しなければならない。従って、P1 用の HCT/P 製造に際しては cGTP を遵守しなければいけないものと考えられる。cGTP はヒト細胞組織を取り扱う基準なので、多くの点で GMP と異なるが、大きな違いとして次の項目が cGTP には追加されている。

cGTP には履行義務があるが cGMP にはない項目

1. 製造者の登録、製造品目の届け出とその更新の届け出
2. ドナーの細胞、組織採集の前の事前検査（主として病原菌類）
3. レシピアントに副作用が発生したとき FDA に届け出
4. 本規則からの免除と代替手段を取ることの許可基準
5. 製品の追跡手段の確立

cGTP の主たる目的は、感染症の導入と伝播、拡散を防止し、受容者と作業者の安全を守るということである。そのために cGTP には、ドナーの適格性などの特殊条項が入ってきている。cGMP 及び P1cGMP には、そのようなリスク回避のための特殊な条項は入ってきていないが、安全性の観点からも P1 用の HCT/P 製造の場合には、P1cGMP と cGTP 両者を遵守することが必要と思われる。

（6）製造委託に関する規制

再生・細胞医療の医薬品製造に関し、特に治験段階での試験医薬品（治験薬）の製造委託に関し直接言及している FDA 規制は存在しない。製造が認可された生物製剤医薬品の協同生産（Cooperative Manufacturing）に関しては、次の CDER、CBER/FDA ガイドラインが 2008 年に発行されている¹⁷。

Guidance for Industry: Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics (CBER, CDER/FDA, November 2008)

本ガイドラインによれば、協同製造を大きく次の四つのカテゴリーで分けている。II, III, IV のケースでは、21CFR1271 で規制される cGTP あるいは一般的な cGMP (21CFR210) 規制のもとに治験薬を製造する必要があるが、I のケースでの cGTP 準拠の必要性は不明である。またいずれのケースでも契約製造者は FDA の査察の対象になる。

表 4-1 協同製造のカテゴリー

カテゴリー	概要
I. SHORT SUPPLY ARRANGEMENT	原材料、あるいは中間原材料の入手が困難な状況になった時に、この協定により必要物質の供給を受ける協定である。アレルギー用剤製造のための抗原、抗蛇毒血清製造のための蛇毒、血液銀行の試薬調整のための特殊な型の赤血球など、常時には製造を行っていない生物製剤の需要が、何らかの理由で異常に高まり、製造のために緊急に原材料の入手が必要になったなどの特殊な状況のための協定である。この協定にはいるには、供給不足になった状況を FDA に説明し、その理解を得る必要があるなど、幾つかの条件をクリアする必要がある。

17

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/General/ucm069908.pdf>

カテゴリー	概要
II. DIVIDED MANUFACTURING ARRANGEMENT	複数の製造者が協同して製造し、いずれも FDA に登録され、特定の生物学的物質の製造が許可されなければいけないような協定を意味する。
III. SHARED MANUFACTURING ARRANGEMENT	原料から最終製品まで単独で製造できる能力設備を有していないことから、製造工程の一部を他の製造者に分担してもらって最終製品を製造するケースで、複数の製造者が全製造工程の特定の部分に製造責任をもち、関与するすべての会社が FDA の認可を受ける必要があるが、工程のすべての局面で責任をもつ会社はない。細胞培養、発酵、単離、精製、細菌混入試験などの製造の一面を分担して製造するケースが多い。それぞれの製造者がそれぞれ BLA を申請することになるので、製造販売に関連するすべての規制事項に対しそれぞれが責任をもつことになる。
IV. CONTRACT MANUFACTURING ARRANGEMENT	原料から最終製品まで単独で製造できる能力設備を有していないことから、製造工程の一部を他の製造者に分担してもらって最終製品を製造するケースで、認可製造者が他の製造者と契約を締結して製品の一部あるいは全部を構築する。III 項の協同製造の場合と異なり、BLA 申請者は単一の製造者で、認可製造者が製品が BLA に準拠して製造されていることの保証を行わなければならない、契約製造者が実施した工程についても認可製造者が全責任を有することになる。

米国では州レベルで医薬品の製造に許可が必要なところがある。例えばカリフォルニア州では、CALIFORNIA HEALTH AND SAFETY CODE¹⁸により、州内における医薬品又は医療機器を製造するには、製造場所ごとに State Department of Public Health の許可（ライセンス）が必要であることが規定されている（111615 項）。その申請書によると、申請は品目毎ではなく、原薬（API）、biologics、承認済新薬、治験薬等、カテゴリー別になっている。

28. Drug Products Manufactured at this Location (check all that apply)

<input type="checkbox"/> 700 Bulk pharmaceuticals (API)	<input type="checkbox"/> 704 Controlled substances (schedule: _____) DEA#: _____ (attach copy of DEA certificate)
<input type="checkbox"/> 708 Biologics	<input type="checkbox"/> 712 Topical
<input type="checkbox"/> 701 Medical gases	<input type="checkbox"/> 705 Approved New Drug
<input type="checkbox"/> 702 Radioactive	<input type="checkbox"/> 706 Investigational New Drugs (IND)
<input type="checkbox"/> 703 Veterinary	<input type="checkbox"/> 707 Biotech
	<input type="checkbox"/> 709 Parenteral
	<input type="checkbox"/> 710 Oral Dose (solid/liquid)
	<input type="checkbox"/> 711 Pre-IND
	<input type="checkbox"/> Other (specify): _____

製造に関連する HCT/Ps 関連のガイドライン等を以下にまとめる。

ガイドライン名	概要
GUIDANCE FOR THE SUBMISSION OF CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS INFORMATION AND ESTABLISHMENT DESCRIPTION FOR AUTOLOGOUS SOMATIC CELL THERAPY PRODUCTS (CBER January 1997)	自家体細胞治療製品の製造者に対して、FDA が製造に関する審査を行う際に提供すべき CMC 及び establishment 関係の情報をまとめたもの
Guidance for Industry Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (CBER March 1998)	ヒト体細胞治療及び遺伝子治療製品の製造業者に対して、遺伝子治療用組換えベクターの製造、品質試験と投与、細胞治療とベクターの前臨床試験に関する規制に関する情報を提供するもの
Guidance for Industry Recommendations for Obtaining a Labeling Claim for Communicable Disease Donor Screening Tests Using Cadaveric Blood Specimens from Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER November 2004)	伝染性疾患の試験の医療機器製造者に対して、HCT/Ps のドナーのスクリーニングに死体血試料の利用を含めるための研究を行うための情報を提供するもの
Guidance for Industry Compliance with 21 CFR Part 1271.150(c)(1) – Manufacturing Arrangements (CBER September 2006)	HCT/Ps の製造を行う establishment が、製造のいかなる部分であっても契約、合意又は協議により別の establishment に委託する場合、21 CFR 1271.150(c)(1) を遵守する責任があることを強調したもの
Guidance for Industry Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER August 2007)	ドナー適格性の判断を行う establishment が、21 CFR part 1271, subpart C の要件を遵守するのを支援するためのもの
DRAFT Guidance for Industry Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products (CBER February 2008)	体細胞治療及び遺伝子治療製品の無菌性試験用の増殖を利用した迅速微生物学的試験のパリテーションに関して FDA の推奨事項をまとめたもの
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) (CBER April 2008)	ヒト体細胞治療の IND を申請するスポンサーに対して、IND に含めるべき Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) 情報に関する推奨事項をまとめたもの

18 http://www.leginfo.ca.gov/.html/hsc_table_of_contents.html

ガイドライン名	概要
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 (CBER April 2008)	HCT/Ps 製品のドナーの適格性を判断する establishment に対して、ドナーの適格性に関する推奨事項と 21 CFR Part 1271, Subpart C の要求する追加事項をまとめたもの
Draft Guidance for Industry: Use of Nucleic Acid Tests to Reduce the Risk of Transmission of West Nile Virus from Donors of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion and Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER April 2008)	全血及び血液成分製品及び HCT/P ドナー試料に対して FDA の承認したドナースクリーニングアッセイを用いて West Nile Virus を試験する際の推奨事項をまとめたもの
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) (CBER April 2008)	体細胞治療の IND 申請の際の CMC に関する推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of Trypanosoma cruzi Infection in Whole Blood and Blood Components for Transfusion and Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER March 2009)	輸血用の全血及び血液成分製品を製造する establishment 及び HCT/Ps ドナーの適格性審査を行う establishment に対して、Trypanosoma cruzi に対する抗体を検出する ELISA 試験システムの BLA を FDA が承認する際の推奨事項についてまとめたもの
Guidance for Industry Cellular Therapy for Cardiac Disease (CBER, CDRH October 2010)	心臓疾患の細胞治療を開発しているスポンサーに対して、前臨床及び臨床試験の設計、IND に含めるべき chemistry, manufacturing, and controls (CMC) 情報に関する推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER December 2011)	HCT/Ps を製造する establishments に対して、21 CFR Part 1271, Subpart D 及び Subpart E に規定された cGTP を遵守するための推奨事項をまとめたもの

4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等

(1) 通常の承認

FD&C Act 及び PHS Act により、HCT/Ps を含む医薬品又は生物製剤を流通させるためには、品目毎に FDA の販売承認が必要とされている。

FD&C Act (21 USC § 355 New Drugs)

(a) Necessity of effective approval of application

本 section の subsection (b) 又は (j) に則り提出された申請が承認されていない限り、何人たりとも、当該の医薬を州をまたがる取引に流通あるいは流通のために持ち込んではならない。

PHS Act (42 USC § 262 Regulation of biological products)

(a) Biologics license

(A) 当該 biological product に対する biologics ライセンスが有効であり、かつ

(B) 製品の個々の包装に (i) 製品名、(ii) 製造者の名前、住所、登録番号、(iii) 製品の有効期限、が明確に記載されていない限り、何人たりとも、いかなる biological product も州をまたがる取引に流通あるいは流通のために持ち込んではならない。

Biologics license application については、21CFR600-680 に規定されている。申請に必要な事項は、申請者に関する情報、製品／製造に関する情報、前臨床試験、臨床試験、表示等となっている。

承認された再生医療製品では、表 2-4 (第 2 章第 1 節) に示したように、初期の培養皮膚・軟骨は自家細胞が多いが、近年は他家の細胞を利用した製品が増えている。また承認製品の中には公共的な臍帯血バンク (Duke University School of Medicine, New York Blood Center, University of Colorado Cord Blood Bank) の臍帯血製品も含まれている (表からは除外)。これは FDA が他家の造血幹／前駆細胞の第三者への移植は全身的な効果を有す

るため biological products/drugs として規制すべきと考え、biologics license 申請を行うよう求めたことによる。FDA は Guidance for Industry: Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications を発行（2009年10月）し、このガイダンスでは、minimally manipulated で、血液腫瘍など特定の疾患において造血機能の再構築を目的とし、ドナーと関係のない第三者に使用されることを意図した胎盤／臍帯血製品に対して biologics license を取得する際の留意事項をまとめている。

再生医療製品の承認に関連するガイドライン等を以下に示す。

ガイドライン名	概要
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) (CBER April 2008)	体細胞治療の IND 申請の際の CMC に関する推奨事項をまとめたもの
Guidance for Industry Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of Trypanosoma cruzi Infection in Whole Blood and Blood Components for Transfusion and Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER March 2009)	輸血用の全血及び血液成分製品を製造する establishment 及び HCT/Ps ドナーの適格性審査を行う establishment に対して、Trypanosoma cruzi に対する抗体を検出する ELISA 試験システムの BLA を FDA が承認する際の推奨事項についてまとめたもの

審査手順等を効率化して医薬品等の迅速な上市を達成するために、通常の審査以外に様々な審査制度が設けられている^{19,20}。

a. Fast Track

Fast track は開発を促進するために設計されたプロセスで、重篤な疾患を治療し、unmet medical need を満たす医薬品の審査を迅速化するものである。対象となる疾患に特に制限は無い。IND 前～開発のいずれの段階でも Fast Track 指定の申請ができ、指定されると FDA とより高い頻度で相談の meeting を持つことができ、通常は一括して提出しなければならない申請資料を、結果が出た資料から分割して提出し審査を受けることができる (Rolling Review)。また、次項に示す Accelerated Approval の対象となるほか、Priority Review の対象となる可能性も高い。Guidance for Industry Fast Track Drug Development Programs—Designation, Development, and Application Review (January 2006) に詳細が記載されている。

b. Accelerated Approval

Accelerated Approval は、21 CFR 314, Subpart H - Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses に基づく制度で、重篤又は生命に関わる疾患を治療し、既存の治療に比べて患者に治療上の利益もたらす新薬に対して適用される。十分でよく管理された臨床試験により、surrogate endpoint に対する有効性が示された場合、あるいは生存又は不可逆的な病的状態以外の臨床 endpoint に対して有効性が示された場合は、販売承認がなされる可能性があるというものである。エンドポイント (endpoint)

¹⁹ <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm#compare>

²⁰ <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsForRareDiseasesConditions/DesignatingHumanitarianUseDevicesHUDS/default.htm>

とは、治療行為の意義を評価する為の評価項目のことで、通常、死亡率、疾患の発症率、QOL の変化、副作用の発現などが相当する (true endpoint)。しかしながら、これらを短期間で観察評価することは難しい為、一般に治験においては、短期間で評価できる暫定的なエンドポイント (surrogate endpoint) が採用される。市販後も臨床試験を継続して有効性を実証するとともに、市販後の安全性調査も必要である。有効性が実証されれば、通常の承認に切り替えられる。

c. Priority Review

Priority Review は、満足のいく代替医療が存在しない安全かつ効果的な治療をもたらす、あるいは、市販の医薬と比べて顕著な改善が見られる場合、通常 10 か月かかる審査期間を 6 か月に短縮させる制度である。MANUAL OF POLICIES AND PROCEDURES (MAPP 6020.3): Review Classification Policy: Priority (P) and Standard (S)なるマニュアルが発行されている。

d. Humanitarian Use Device (HUD) / Humanitarian Device Exemption (HDE)

極少数の対象患者に対象とする医療機器は、開発製造に多額の費用を要し、発売後のリターンを超える事が予想されるが、このような機器の研究開発のインセンティブを与えるために、明確な臨床試験による有効性の実証が無い場合でも販売前承認が得られるよう制度化されている。これが Humanitarian Use Device (HUD) / Humanitarian Device Exemption (HDE) である。HUD とは、米国内で年間発症件数 4000 人以下の疾患の診断あるいは治療に用いられることを意図した医療機器をいう。再生医療製品では、Epicel (Genzyme、現 sanofi) がある。

1996 年 6 月 26 日、FDA は HUD に関する安全医療機器法を施行するための規則 21CFR Part 814 Premarket Approval of Medical Device の Subpart H Humanitarian Use Device を法制化し、その後、1998 年、2008 年の修正を経て現在に至っている。また、この法律を円滑に取り進めるために、2010 年、2011 年に HUD に関するガイドラインを発表している。

Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff - Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers (July 8, 2010)
<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm110194.htm>

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Humanitarian Use Device (HUD) Designations (January 24, 2013)
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/DesignatingHumanitarianUseDevicesHUDS/LegislationRelatingtoHUDsHDEs/UCM336515.pdf>

HDE 承認を得る前に、最初に当該機器について HUD としての認定を受ける必要があり、対象患者数、機器の説明、機器が対象患者 4000 名以内に使用されるべくデザインされていることなどの説明資料を含んだ申請資料を Office of Orphan Product Development に提出してその認定を受ける。HUD 指定の後に、Center for Devices and Radiological Health (CDRH) に HDE 申請を行う。

HDE 申請は、書式、内容において PMA (premarket approval) に類似したものであるが、

臨床試験で科学的に正当性のある有効性の証明を要求されておらず、PMA における有効性の要件が免除される。申請書には、機器が不当で重大な障害疾患のリスクを引き起こさない事、現在利用可能な機器あるいはその他の治療法のリスクと利益を考慮して、その使用により引き起こされると考えられる疾患障害のリスクを上回る利益をもたらす可能性がある事を確信させるような十分な量の情報が含まれている必要がある。さらに、申請者は疾患あるいは病状を治療診断するのに、同等な機器が無い事、またそうしなければ該機器を市場に送り出す事ができない事を説明しなければならない。

HDE として認可された医療機器は HUD として市場に供給されることが認められる。しかし、HUD は、FDA が承認した適応について、医療機関の IRB（治験審査委員会あるいは倫理委員会）によって承認された場合にのみ使用が認められ、また、HDE 承認を受けている HUD の場合でも、HDE で承認された適応症以外の目的で使用される場合には、通常の販売前承認（PMA）を得なければならない。IRB は、当該医療機関での臨床的使用について監督する責任を有する。

HDE としての販売承認を受けた HUD は、臨床試験での有効性の証明なしに患者での使用が承認されているために、上市後の FDA に対する報告は、通常の PMA 承認による機器に比べて格段と詳細で頻度の高い報告が義務付けられている。

（2）未承認医薬の使用

患者が未承認医薬品にアクセスする最も優先的なプロセスは臨床試験であるが、何らかの条件により臨床試験への参加ができない場合、命に係る疾患に罹患し他に治療手段がない場合、何らかの医薬を使用したい場合などが起こりうる。欧米諸国ではこれらの場合に対応すべく、「例外的措置」として”compassionate use”と称して、一定のルールの下、未承認医薬へのアクセスを可能とする制度が存在する。米国では FDA の公式文章等では”compassionate use” という用語は存在せず、investigational drug を治験の枠組み以外で使用する仕組みは”expanded access”と呼ばれている。

FDA が医薬品の規制を積極的に開始した 1960 年代から 1980 年代初にかけては、未承認薬のヒトへの投与はすべて IND 申請を FDA に行うことが定められたが、人道的見地の理由により治験薬の治療での使用が暗黙のうちに認められていた。しかしながら、未承認薬の治療目的での使用は、1) 製造業者の供給合意、2) 医師に処方がある、3) 患者のインフォームド・コンセントの意思等の柔軟さで、FDA 担当者と研究者の個人的コミュニケーションを通して FDA の承諾を得るという非公式な過程であり、使用の承認手順、基準、対象などを規制するガイドライン、法規制はなかった。

1980 年代になり、エイズの蔓延が大きな問題となり、治験中の薬剤を治療に用いたいという患者の要望が大きくなってきた。FDA は、エイズ患者が未承認薬にアクセスするのを促進するために、「治療 IND (treatment IND)」と「並行トラック・プロトコール (parallel track protocol)」という 2 つの対処方法で治験薬が治療に用いられるようにした。この対処手段を法制化するために、1983 年、FDA は「治療 IND」について”proposed rule”を示

した。そこでは未承認薬の治療使用について、エイズや癌のような重篤な疾患をもった患者に対して使用可能とする柔軟なものであった。薬剤は、開発ステージを問わず、臨床での有効性が合理的に予測され、治療による利益とリスクのバランスを考慮したとき、薬剤による治療を正当化できるときには治験薬を治療に用いることができるようにした。” proposed rule” はパブリックコメントの後に 1987 年 5 月に” final rule” となった。” final rule” は、連邦規則集に取り込まれ、21CFR312.34 として公式に成文化された。「並行トラック・プロトコール」についても、1990 年に” proposed rule” が出されたが、患者アクセスを過度に優先して、安全性・有効性の確保が十分でないことが問題とされ、未だに” final rule” とはなっておらず、CFR には記載がない。

2000 年代初頭、女子学生 Abigail Burroughs が、治験薬による治療を希望したにもかかわらず、癌のため死亡するという事例が起き、これを契機にアビゲイル同盟 (Abigail Alliance for Better Access to Development Drugs) が結成されて、治験薬の治療のためのアクセスを拡大するよう非常に活発な運動が展開された。市民請願、FDA を相手取った連邦裁判所への提訴などの動きを経て、FDA は 2006 年 12 月、重篤な疾患患者が未承認医薬へアクセスするのをより容易にするための” proposed rule” を発表した。その後、2009 年 8 月に” final rule” として官報に掲載、2012 年 4 月に公式に 21CFR312 Subpart I “Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use” として法体系に組み込まれた。21CFR312.34 は、2012 年 8 月末まで連邦規則集の中に組み込まれていたが、現在は 21CFR312 から消去されている。

本規則による Expanded Access 適用の基準は、以下の通りである (312.305)。

1. 患者は重篤あるいは、直ちに生命の危険のある疾患又は状況にあり、同等なあるいは満足のいく代替治療法がないこと
2. 患者が受けるであろう利益が、治療的使用による潜在的リスクを正当化でき、リスクは治療される疾患又は状況に照らして非合理的なものでないこと
3. 治験薬提供が、臨床試験の開始、実行及び完了を妨げるものでないこと

ここでいう「重篤な疾患又は状況 (serious disease or condition)」とは、「日々の生活機能に実質的な影響を与える病的状態を伴う疾患又は状況を指す。短命及び自己限定的な病的状態というだけでは通常、十分でないが、持続的であるか再発性があれば、病的状態は不可逆である必要はない。疾患又は状況が重篤であるかどうかは、生存、日々の機能といった要素への影響、又は治療を受けないとより軽微な状況からより重篤な状況へと進行する可能性に基づき臨床的に判断される」を指し、また「直ちに生命の危険のある疾患又は状況 (immediately life-threatening disease or condition)」とは、「数ヶ月以内に死亡が起こる合理的な見込みがある、あるいは早期の治療がないと死亡が早まると見込まれるような時期にある疾患」を指す。

具体的な対象患者は、具体的に以下のように規定されている。

表 4-2 Expanded Access の対象患者

具体的対象	CFR の該当箇所	主要な要件
緊急使用の対象となる患者個人	312.310	<p>以下を満たせば、免許を有する医師による個人の患者の治療に治験薬を用いる。</p> <p>312.305(a)の要件(患者は重篤あるいは、直ちに生命の危険のある疾患又は状況にあり、同等なあるいは満足のいく代替治療法がないこと)を満たし、かつ</p> <p>(1) 患者に起こりうるリスクが疾患により起こりうるリスクよりも大きくないと医師が断定し、かつ</p> <p>(2) 患者が当該の医薬を別の IND 又はプロトコルの元で入手できないと FDA が認めた場合。</p> <p>書面での申請が間に合わないほど緊急な場合は、電話での承認もありうる。</p>
中間的規模の患者集団	312.315	<p>(a) 以下のような状況の場合、認めうる。</p> <p>(1) 患者数が少なくて治験が組めない等の理由で医薬の開発がなされていない、</p> <p>(2) 治験が実施されているが、何らかの理由で治験に参加できない、</p> <p>(3) (i) 医薬が承認されているが安全性等の理由で既に市販されていない又は承認された適応条件に合致しない、又は(ii) アクセスできない承認済み薬と同一の原体を含んでいる</p> <p>(b) 312.305(a)の要件を満たし、かつ FDA が</p> <p>(1) 提案されている用量と投与期間で薬剤が安全であるとの十分な証拠があり、拡大アクセスのもとで薬剤を投与されると思われるおおよその数の患者を用いる臨床試験を正当化できる、かつ</p> <p>(2) 少なくとも薬剤が臨床的に有効であるとする予備的な臨床証拠、あるいは予想される患者集団での拡大アクセス使用が妥当な治療の選択肢であるとする説得力のある薬理効果に関する予備的な臨床証拠がある。</p>
治療 IND 又は治療プロトコル(上記より大きな集団の患者)	312.320	<p>以下を満たせば、広範な治療に治験薬を用いる。</p> <p>312.305(a)の要件を満たし、かつ FDA が</p> <p>(1) 販売承認を目指した臨床試験が実施中であるか又は全ての臨床試験が完了しており、かつ</p> <p>(2) スポンサーが積極的に販売承認を目指しており、かつ</p> <p>(3) (i) 重篤な疾患又は状況を対象とする場合は、安全性と効能を証明する十分な臨床的な証拠があること、又は、(ii) 直ちに生命の危険のある疾患又は状況を対象とする場合は、利用可能な科学的証拠から治験薬がその使用に対して効果を有し、患者に不合理な多大なリスクを与えないと考える合理的な根拠を与えると、認める場合。</p>

FDA は、1987 年に 21CFR312.34 を設けて治療 IND に関する新たな規則を設けると同時に、治験薬への料金請求のルールをも変更した。このルールは、一般の治験薬のみならず、治療目的の治験薬にも適応されるものである。改正ルールは、未承認薬を有償にする場合の基準や手続きなどについて明確化を図ったものであるが、これによりスポンサーは治験薬を治療に用いる患者に料金請求することができ、スポンサーへのインセンティブの一つとなりうる。治験薬の有償供与は FDA の承認を得る形としたが、これは、FDA は、有償とすることにより、スポンサーへの負担が軽くなり臨床試験が円滑に進められるとの観点からより厳密に開発計画を監視できること、また、請求される代金が適切なものであるかどうかチェックする事であった。

5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等

米国 FDA は、Post Marketing Surveillance (PMS) を確立し、能動的サーベイランスとして、消費者や医療専門家による有害事象や製品の機能不全の自発報告と、製薬会社からの定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report : PSUR) に基づくモニタリングを行っている。消費者、医療専門家からの報告は任意であるが、製薬会社は以下の規定により、上市後 3 年間は、四半期ごとの副作用報告、その後は年次報告が義務付けられている。また、緊急の、予期しない又は重大な有害事象を知った時には、その 15 日以内に Alert Report として FDA に報告しなければいけない。その根拠となる法律は、以下の 2 つである。

21CFR314.80 - Postmarketing reporting of adverse drug experiences

21CFR314.81 - Other postmarketing reports

PSUR の中では、

- ・有害事象 (adverse event) 発生状況の監視
- ・処方薬の広告や表示の適切さの監視
- ・薬剤の処方などにおける人為ミスの監視
- ・薬剤の不足状況の監督

等の事項に関して、状況と対策等が報告される。

FDA は、これら有害事象報告を基にして、薬剤ごとに Adverse Event Reporting System (AERS) データベース²¹を作成し、一般に開示するとともに、常時、その薬剤の安全性をライフスパンに亘ってモニタリングしている。

以上の副作用報告を基にした観察的研究のほかに、目的を明確にした市販後調査研究が行われる。市販後調査研究は、2007年に発効した Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) 4)に基づく FDA の機能改善策の一つとして、市販後に承認薬剤の効果、安全性に関して FDA がそのイニシアティブを取る調査研究であり、以下の二つの形式がある。

- ・市販後コミットメント調査 (Postmarketing Commitments: PMC)
- ・市販後義務調査 (Postmarketing Requirements: PMR)

PMC、PMR の実行方法に関しては、2011年に FDA よりガイダンス “Guidance for Industry: Postmarketing Studies and Clinical Trials” が発行されている²²。PMC は、承認時に FDA と製薬会社が書面で合意した調査であり、承認過程で特定され薬剤に関する情報の不足を補う事を目的とするが、製薬会社が PMC を実施することに対する法的拘束力はない。実際には、過去には合意に至ったにも関わらず実施されていない PMC が多いことが問題視されたこともある。PMR は、FDA が製薬会社に義務付ける調査であり、FDA は、以下の 4つの状況下において、PMR を制約会社に義務付ける権限を有する。

- －早期承認 (Accelerated Approval) を認めた場合
- －小児の服用に関する情報が承認時に十分でない場合
- －動物実験のみで承認された場合
- －危険性 (risk) を評価する必要がある場合 (2007年から新たに追加)

PMR は、小児科領域に関する情報が承認時に十分でない場合が最も多く、次いで、危険性を再評価する必要がある場合が多い。調査設計には、動物実験・試験管内実験等の前臨床試験から、臨床試験、疫学調査まで幅広い分野が含まれている。

チェック表の項目作成を含めた調査設計には FDA も関与し、FDA の干渉権限は低いですが、市販後調査は承認前に設計されることが多いため、製薬会社は FDA の助言を受け入れることが多い。

21 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>

22 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>

早期承認に関しては、二つの規定があり、一つは、21CFR314 Subpart H “Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses” で、これは、FDA が 1992 年に設立した制度である。本規定の目的とすることは、深刻かつ生命への脅威が大きい疾病について、既存の治療を上回る治療効果を持つ医薬品を早期に承認しようとすることである。

もう一つの早期承認は、21 CFR601.41 “APPROVAL BASED ON A SURROGATE ENDPOINT OR ON AN EFFECT ON A CLINICAL ENDPOINT OTHER THAN SURVIVAL OR IRREVERSIBLE MORBIDITY” で、これは生物学的製剤に関する規定であり、代替エンドポイントで承認することが可能と規定している。

早期承認された薬剤の場合、臨床的有効性に関して、臨床ベネフィットを予測するのに妥当と見なされる代理マーカーやその他の臨床効果に基づいて承認が行われる。早期承認のために提出したデータと、臨床ベネフィットや最終的な効果 (ultimate outcome) の関係が不明確である場合、ベネフィットを確認するための市販後調査 (PMR) が義務付けられる。PMR により臨床ベネフィットが確認された場合は正規承認に至り、PMR の義務等から免除されることになるが、市販後調査が適切に実施されなかったり、ベネフィットを確認できなかったりした場合、FDA は承認を撤回することができる。小児科領域での早期承認は、21CFR314.55 “Pediatric use information” に規定されている。

医薬品により発現した有害事象を基にした医薬品の安全性管理のコンセプトは、2000 年全般まで世界での潮流であったが、近年、新しい安全性管理の考え方が生まれてきた。CIOMS (Council for International Organizations of Medical Science) は、1980 年代中期より医薬品安全性情報の取り扱いに関して、製薬会社、規制当局、医療従事者の参加を得て、検討を重ねてきた。そのワーキンググループの成果は多くの報告書として結実しているが、それを取り込む形で、ICH は 2004 年に医薬品安全性情報監視 (Pharmacovigilance Planning ; PVP) に関するガイダンス ; ICH E2E) に最終合意に達した。このガイダンスは、医薬品の特定されたリスク、特定されていない重要な潜在的リスク及び承認前に検討されていない潜在的なリスク集団及びリスクを伴う状況を要約する方法について記述するもので、医薬品安全性監視計画の構成を提案し、観察研究の計画及び実施に関する規範的な実施方法の原則を示している。

米国では、副作用に関する自発報告とそれに対する規制当局のアクションだけで医薬品の安全性を監視するのに十分であると考えてきたが、シサプリド (胃腸管運動調節剤) による不整脈発現の副作用を予測阻止できなかったことから、医薬品のリスク管理の重要性を認識するようになってきた。こうした背景と、ICH E2E の合意をうけて、FDA は、2005 年にリスク管理に関する以下の 3 件のガイダンスを発表し、欧州と同様に医薬品のリスク管理と最小化に向けて政策を転換していった。

*Guidance for Industry : Premarketing Risk Assessment (PRA)²³

²³ <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf>

*Guidance for Industry:Development and Use of Risk Minimization Action Plans (RiskMAP)²⁴

*Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (GPPA)²⁵

これら以外の市販後の調査に関連するガイドラインを以下に示す。

ガイドライン名	概要
Guidance for Industry MedWatch Form FDA 3500A: Mandatory Reporting of Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER November 2005)	MedWatch 強制報告書式 Form FDA 3500A に関する一般的な指示について HCT/Ps に係わる有害反応の報告に関する情報とともに提供するもの

第3節 公的機関による相談制度等

(1) 相談制度

米国の医薬品開発における FDA による事前制度を、Guidance for Industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants (May 2009)²⁶に基づきまとめる。

本ガイダンスは Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 の section 119(a)を履行する Guidance for industry Formal Meetings With Sponsors and Applicants for PDUFA Products (February 2000) に取って代わるものである。

本ガイダンスによると、スポンサーあるいは申請者と FDA の間で行われる打合せには 3 つの種類がある。これらの相談は無料で行われる。

表 4-3 FDA による事前相談の種類

打合せの種類	概要
Type A	<p>行き詰った製品開発プログラムが前進するのを援助する目的で行われる打合せで、打合せ依頼書を提出する前に、CBER/CDER の審査部と依頼の適切性を議論する必要がある。書面の依頼書を FDA が受領して 30 日以内の開催が原則。</p> <p>例:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・21 CFR 10.75、312.48、及び 314.103、及び guidance for industry Formal Dispute Resolution: Appeals Above the Division Level³ に記載の論争解決打合せ ・臨床試験中断 (clinical holds) の指令を受け、解決策を提出しているにも関わらず、中断が解決されず、別の方法について議論する必要がある場合 ・guidance for industry Special Protocol Assessment に記載の special protocol assessment 手続きに則り、FDA による臨床試験プロトコル評価受領後に、スポンサーあるいは申請者が要望する special protocol assessment meeting
Type B	<ul style="list-style-type: none"> ・Pre-investigational new drug application (pre-IND) meetings (21 CFR 312.82) 最初の IND 申請を行う前に、IND のフォーマット、phase 1 臨床試験の目的とデザイン、動物実験のデザインと製品の characterization について、FDA の審査と合意を求めるとの meeting ・Certain end-of-phase 1 meetings (21 CFR 312.82) 21 CFR 312 Subpart E (生命に係わる、重篤な衰弱性の疾患に対する医薬品) 21 CFR 314 Subpart H (加速承認を目指す重篤/生命に係わる疾患に対する医薬品)、21 CFR 601 Subpart E (加速承認を目指す重篤/生命に係わる疾患に対する生物学的医薬品)を開発する際、初期 phase 1 試験の完了後、phase 1 データの審査を受け、phase 2 の計画について合意に達することを目指す meeting

²⁴ <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126830.pdf>

²⁵ <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf>

²⁶ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm153222.pdf>

打合せの種類	概要
Type B 続き	<p>•End-of-phase 2 and pre-phase 3 meetings (21 CFR 312.47) phase 2 データの審査を受け、phase 3 に進むのに安全かどうかを決定し、phase 3 の計画とプロトコールを評価し、3. to evaluate plans for the Phase 3 program and protocols, plans to assess 小児安全性と効能を評価し、販売申請を補助するのに必要な追加的な情報を明らかにするための meeting</p> <p>•Pre-new drug application/biologics license application meetings (21 CFR 312.47) CBER 審査官に販売申請で提出される情報を説明し、BLA/NDA を支持する効能データと最終的な統計解析手法を論議し、承認申請のデータフォーマットを議論し、小児安全性と効能を示す試験を同定し、FD&C Act section 506 に基づく不完全な申請の提出について議論するための meeting 書面の依頼書を FDA が受領して 60 日以内の開催が原則、各 meeting は原則 1 回のみ依頼できる。</p>
Type C	<p>製品の開発及び審査に関して CBER/CDER とスポンサーあるいは申請者との間で行われる、Type A 及び Type B 以外のいかなる打合せ、書面の依頼書を FDA が受領して 75 日以内の開催が原則。</p>

打合せ依頼書には、以下の情報を記載する必要がある。

1. 製品名
2. 申請番号（あれば）
3. 化合物名及び構造式
4. 適応又は製品開発の context
5. 希望する打合せのタイプ（Type A の場合は根拠が必要）
6. 打合せの簡潔な目的と目標の説明文
7. 議題案
8. 分野ごとにまとめた質問リストと簡潔な説明
9. 打合せ参加者（スポンサー又はは申請者の組織、コンサルタント）全員のリスト（肩書、所属付き）
10. 打合せに参加して欲しい FDA 職員（もしわかれば）、あるいは FDA 職員の分野
11. 希望日時
12. 打合せの様式（対面、電話会議、ビデオ会議等）

FDA は書面の打合せ依頼書を受領すると打合せを開催するかどうか決定し、スポンサーあるいは申請者に開催の可否を Type A meetings の場合は 14 日以内、Type B 及び Type C の場合は 21 日以内に回答しなければならない。

このほかに、関連するガイダンス等としては、以下のようなものがある。

Guidance for Industry Formal Dispute Resolution: Appeals Above the Division Level (February 2000)
²⁷

Guidance for Industry Special Protocol Assessment (May 2002) ²⁸

SOPP 8005: Major Dispute Resolution Process Version #1 (Effective Date: February 11, 1999) ²⁹

SOPP 8101.1: Scheduling and Conduct of Regulatory Review Meetings with Sponsors and Applicants Version #4 (Effective Date: May 18, 2007) ³⁰

(2) 手数料の減免等

1992 年の Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) 成立により、米国では処方箋薬の承認申請に関して、承認審査のための諸費用を申請企業から手数料として徴収する権限が FDA に付与された。PDUFA は 5 年間の時限立法のため、これまで 4 回の改正が行われてきたが、2012 年 7 月に 5 回目の改正として Food and Drug Administration Safety and Innovation Act が成立した。これを受けて、2013 会計年度（2012. 10. 01～2013. 09. 30）の手数料単価が 2012 年 8 月 1 日付の官報（Federal Register）に公示された。それによると手数料単価

²⁷ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079743.pdf>

²⁸ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm080571.pdf>

²⁹ <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm109574.htm>

³⁰ <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm079448.htm>

は以下のとおりである。

表 4-4 処方箋薬手数料単価 (2013 会計年度)

種類	単価 (US\$)	参考 (円) *
申請手数料 (Application fee) :		
臨床データの必要な新薬申請	1,958,800	156,704,000
臨床データの不要な新薬申請	979,400	78,352,000
臨床データの必要な追加(変更)申請	979,400	78,352,000
施設手数料 (Establishment fee)	526,500	42,130,000
製品手数料 (Product fee)	98,380	7,870,400

*1 ドル 80 円換算

これらの手数料に関する免除、減額、払い戻しの種類と要件を、FDA のガイダンス Guidance for Industry User Fee Waivers, Reductions, and Refunds for Drug and Biological Products (September 2011) ³¹よりまとめる。

表 4-5 手数料の減免等の種類と要件

減免の要件	概要
公衆衛生 (public health)	当該製品が公衆衛生を保護し、かつ公衆衛生を保護する活動を継続するのに減免が必要であることを申請者が示した場合 考慮する項目: ・承認済み製品に比べて顕著な改善が見られるか ・代替治療の有無 ・Fast track status 指定を受けた priority drug であるか、あるいは new molecular entity であるか ・重篤／致命的な状態の治療に係わる ・unmet medical needs に対応するもの ・希少疾患医薬指定 (orphan drug) ・承認されたら公衆が利用できるか ・申請者の financial resource (年収) が限定的なものであるか
革新への障害 (barrier to innovation)	当該の製品が革新的なものであり、かつ手数料が申請者の開発活動の重大な障害となっている場合 ・ブレイクスルー製品／技術であるか ・特異的あるいはよりすぐれた手法を提供しているか ・Fast track status 指定を受けた priority drug であるか、あるいは new molecular entity であるか ・申請者が当該製品／技術に関する有効な IND を行っているか ・先進性を特徴とする連邦補助金を受けているか ・申請者の financial resource (年収) が限定的なものであるか (<\$20m)
中小企業 (small business)	子会社を含む従業員 500 名未満、承認済みヒト医薬品を保有せず、かつ初回の承認申請のみを対象として、申請手数料を免除する(施設及び製品手数料は免除されない、public health 及び barrier to innovation 要件による減免申請は可能)
オーファン医薬 (orphan designated products) *	・新薬申請又は追加(変更)申請に関する申請手数料免除 ・製品が FD&C Act の public health requirements の全てを満たし、申請前 1 年間の粗利益(世界)が \$50,000,000 未満である場合は、施設及び製品手数料も免除される

* "希少疾患 (rare disease or condition) " : 米国内で患者数が、(A) 200,000 名未満の疾患、又は (B) 米国内で患者数は 200,000 以上であっても開発及び製造に要するコストが米国内の売り上げから回収できないと予測される疾患 (Orphan Drug Act)

第 4 節 規制当局の審査体制

FDA は、FDA 長官のもとに 5 つの Office (Office of the Commissioner、Office of Foods、Office of Global Regulatory Operations and Policy、Office of Medical Products and Tobacco、Office of Operations) から構成され、各 office は複数の office 及び／又は Center から構成されている。医療関連品の開発、製造承認、販売承認などに関連する業務

31 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079298.pdf>

を担当しているのは、Office of Medical Products and Tobacco に属する以下の 3 つの Center である。

- ・Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- ・Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
- ・Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

CBER はヒト用途の biological products、CDRH は医療機器 (medical devices) 及び放射線放射製品 (radiation-emitting products)、CDER は biological therapeutics 及びジェネリック医薬品を含む OTC 及び医家向け医薬品の他、フッ素入り歯磨き、制汗剤、ふけ取りシャンプー、日焼け止め剤等の「医薬」の範疇内の製品を規制する。

Fiscal Year 2013 Food and Drug Administration Justification of Estimates for Appropriations Committees³²によると、FDA の職員数 (全体及び主要な審査部門、正規職員換算) は以下のとおりである。

表 4-6 FDA の職員数

	2011 会計年度	2012 会計年度	2013 会計年度
全体	13,151	13,496	14,648
Center for Drug Evaluation and Research	3,264	3,281	3,603
Center for Biologics Evaluation and Research	1,055	1,055	1,074
Center for Veterinary Medicine	509	508	519
Center for Devices and Radiological Health	1,406	1,374	1,413

* : 2011 年度は実数、2012 年度は制定数、2013 年度は要求額に基づく

第 5 節 医療保険制度等

1. 医療保険制度

米国の医療保険システムは、

- ・雇用主が被用者や退職者、その家族に対して、付加給付の一つとして提供する雇用主提供医療保険 (民間医療保険)
- ・個人で医療保険を購入する個人購入医療保険 (民間医療保険)
- ・社会保障年金を受給する 65 歳以上の高齢者、65 歳未満の身体障害者、末期腎臓疾患患者を対象とした連邦政府が所管する公的医療保険であるメディケア
- ・州・地方政府が所管する医療扶助 (低所得世帯の子供、成人、高齢者、障害者を対象とするメディケイド等)

の 4 つから構成されている。

2009 年において米国全国民の 55.8% が雇用主提供型 (Employment based)、8.1% が個人加入型 (Direct Purchase) の民間医療保険に加入しているのに対して、公的医療保障制度がカバーするのは 30.6% で、民間保険が主導する形である。また、公的医療保障制度の対象外でかつ民間健康保険に加入していない無保険者が 5,000 万人を超え、全国民の 16.7% となっている (US Census Bureau, Sept 2010)。

³² <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/ucm298321.htm>

オバマ大統領は、無保険者の増加、国民医療支出の膨張という、アメリカ医療保障システムが抱える深刻な問題に対して、「医療保険改革」を国政の重要課題とし掲げ、政策的対応を模索した。その結果、2010年3月に成立したのが、医療保険改革法(Patient Protection and Affordable Care Act of 2010 及び同法を一部修正する条項を含む修正法 Health Care and Education Reconciliation Act of 2010)である。医療保険改革法の最大の特徴は、個人に医療保険への加入義務を課したことで、ほとんど全ての米国国民と合法的居住者は医療保険に加入せねばならず、未加入の場合は罰金が課されることとなった。併せて、受け皿となる医療保険の拡充策を打ち出した。改革法は、2010年以降段階的に施行されることとなっている。

これに対し、医療保険改革法に反対してきた共和党系26州の知事が「保険加入を義務付けた同法が個人の選択の自由を侵害する」等の理由で訴訟を起し、バージニアやフロリダの連邦高裁で違憲判決が出た。これに対しオバマ政権は連邦最高裁に上訴し、連邦最高裁は2012年6月、合憲との判断を示した。オバマ大統領は再選を果たし、上院でも引き続き過半数を維持したものの、野党共和党が引き続き下院の過半数を押さえるねじれ状態が続くことから、改革の行方には不透明なところがある。

2. 医薬品の保険償還

医薬品の価格は自由価格で製薬企業が市場戦略に基づき自由に設定できる。民間、公的(Medicare、Medicaid)の保険者は基準となる製品の価格表を設定し、製薬企業と価格交渉を行い、保険償還を行っている。

参考文献

「医療制度の国際比較」財務総合政策研究所(平成22年6月)第7章 アメリカの医療制度(樋口秀典・中本淳)

健保連海外医療保障 No.87(2010年9月)オバマの医療改革は本当に定着するか? -2014年の本格実施まで多くの不確定要素- 池原学

損保ジャパン総研クォーターリー Vol.58(2011.3)米国におけるヘルスケア改革をめぐる健康保険業界の動き 田中健司

健保連海外医療保障 No.91(2011年9月)アメリカ医療保険改革 -雇用主提供医療保険の空洞化との関連で- 長谷川千春

第6節 学会・産業界等の支援体制

1. 連邦政府レベルの連携

米国で政府機関に関連する動きとして、National Science and Technology Council(NSTC)の Subcommittee on Biotechnology の主導の下、Multi-Agency Tissue Engineering Science(MATES) Interagency Working Group (IWG)が2000年に組織された³³。2002年に5か年計画が更新され、2007年に新たな Terms of Reference が導入され、2009年3月31日まで活動が延長された。MATESには、多くの米国政府省庁(Department of Agriculture (USDA)、Department of Commerce、Department of Defense (DoD)、Department of Energy (DOE)、Department of Health and Human Services (HHS)、Department of Veterans Affairs (VA)、National Institute of Standards and Technology (NIST)、Defense Advanced Research

33 <http://www.tissueengineering.gov/>

Projects Agency (DARPA)、Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)、Food and Drug Administration (FDA)、National Institutes of Health (NIH)、National Aeronautics and Space Administration (NASA)、National Science Foundation (NSF)、Naval Research Laboratory (NRL)) が参加し、メンバー機関が組織工学に関する情報を交換し、お互いがどのような活動を行っているかを理解し、調整する機能を果たしていた。

この他、FDA 以外の連邦政府機関による再生医療の支援策として、NIH の National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) の Production Assistance for Cellular Therapies (PACT) プログラム³⁴がある。NHLBI は細胞治療に係わる研究者の要望を聴取するために 2002 年にワークショップ (Immune reconstitution and cell-based therapy following hematopoietic stem cell (HSC) transplantation) を開催し、細胞治療をさらに進めていくためには、cGMP 製造施設へのアクセスの改善、規制面での支援、トレーニングが必要であるとのコンセンサスを得た。これを受けて 2003 年 9 月に、3 つの細胞調製施設 (Baylor College of Medicine, Houston, TX; University of Minnesota, Minneapolis, MN; University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA)、及び管理センターとして CRO の EMMES Corporation と契約を取り交わし、PACT プログラムが開始された。現在では、以下の 5 施設が、臨床試験向けの cGMP/GTP レベルの細胞調製を担っている。

- ・Baylor College of Medicine Center for Cell and Gene Therapy (CAGT)
- ・Center for Human Cell Therapy Boston (CHCT)
- ・City of Hope - Center for Applied Technology Development (CATD)
- ・University of Minnesota Molecular and Cellular Therapeutics Facility (MCT)
- ・The University of Wisconsin - Madison, Waisman Biomanufacturing (WB)

PACT の提供するサービスとしては、以下のようなものがある。

表 4-7 PACT の提供するサービスの内容

サービス	内容等
Translational Research/Development	<ul style="list-style-type: none"> ・製品の characterization ・アッセイ法開発 ・製造手順の標準化 ・細胞調製のスケールアップ手順 ・装置のバリデーション ・試薬のカスタム化 ・製品出荷のバリデーション ・前臨床毒性/安全性試験 ・製品の仕様
Cells Manufacturing for Pre-clinical Animal Studies	<ul style="list-style-type: none"> ・動物モデルの選択 ・安全性/毒性試験 ・用量レベルと頻度の妥当性 ・細胞のデリバリー経路とデバイスの評価 ・使用条件時の試験製品の安定性
Process Development/Product Scale-up	製造プロセスの開発と臨床試験向けの製造
Process Validation, SOP Development/Batch Production Records	<ul style="list-style-type: none"> ・製造プロセスの最適化 ・SOP 開発 ・製品出荷仕様の確立 ・CMC section 開発
Product Shipping to Clinical Sites	治験場所への製品の出荷
Technology Transfer	
IND Submission Assistance	
Clinical Study Protocol Development	

34 <http://www.pactgroup.net/>

PACTにはアカデミアだけでなく企業も応募できるが、プロジェクトの採択に当たっては以下のような点が考慮される。

- ・ NHLBI の興味のある分野（肺、心臓、血液関連の細胞治療等）に関する申請であるか？
- ・ 臨床試験向けの製造支援、トランスレーショナルな研究開発の支援
- ・ 臨床試験のデザインの妥当性、臨床上の有用性
- ・ PACT 細胞調製機関の対応可能性（専門性、製造能力）
- ・ 規制との整合性
- ・ 資金（製造、臨床試験）の裏づけ

この他、医師や訓練中の研究者の細胞治療／細胞工学に関する関心を高めるための教育にも力を入れており、各種のワークショップ、ウェブセミナーを開催している。また、自前の細胞調製施設を整備しようとする機関のために、施設に関連する SOP (Standard Operating Procedures) を清掃手順、逸脱の管理、環境モニタリング、人員のトレーニング、品質保証／品質管理 (Quality Assurance/Quality Control)、品質管理 (Quality Management)、Regulatory/Clinical、SOP の作成と管理、バリデーションについて、提供している。

2. 州政府レベルでの支援

米国では、このような連邦政府の省庁・機関以外にも、独自の幹細胞研究振興策を行っている州もあり、米国の幹細胞研究・再生医療が発展する大きな要因となっている。幹細胞・再生医療に特化した資金提供プログラムを擁する3つの州についてその概要を表にまとめた。これ以外の州でも、ライフサイエンス支援のプログラムの中に幹細胞関連の研究が含まれている場合がある。たとえばマサチューセッツ州は、2006年6月、州内のアカデミアと企業によるライフサイエンス研究開発の振興を目的に Massachusetts Life Sciences Center を設置、さらに2007年5月に10年間10億ドルの投資パッケージを含む Massachusetts Life Sciences Initiative を発表した。マサチューセッツ州は幹細胞・再生医療研究の盛んな州であり、当然、これらも支援の対象に含まれる。

表 4-8 米国における州レベルの幹細胞研究支援プログラムの例

州	担当部局等	開始	総額等	これまでの拠出額
カリフォルニア	California Institute of Regenerative Medicine ³⁵	2006	\$ 3 billion/10 years	約\$ 1,665 million/561件(2012.09.06時点)
コネチカット	Connecticut Department of Public Health ³⁶	2006	\$100 million/10 years	\$ 59 million (2011.07.01時点)
メリーランド	Maryland Stem Cell Research Fund ³⁷	2007	不明	\$ \$78.8 million /218件 (2011会計年度終了時、FY2012は\$12.4 millionを計上)

各機関のウェブサイト (2012.09.18 アクセス) より

3. その他

この他、再生医療の早期の実用化を目的として2005年に設立された非営利団体

35 <http://www.cirm.ca.gov/>

36 http://www.ct.gov/dph/cwp/view.asp?a=3142&q=389702&dphNav_GID=1825

37 <http://www.msrf.org/>

Regenerative Medicine Foundation³⁸は、再生医療に係わるあらゆる分野を対象にした国際会議を毎年開催しているほか、若手研究者のキャリア開発を支援するプログラム、再生医療に対する理解を深めるための教育・啓発活動を行っている。また同じく非営利団体で再生医療の進展を加速するために必要な立法、regulatory、保険償還を促進するための支援運動を行う Alliance for Regenerative Medicine (ARM:2009年設立)³⁹には、再生医療開発企業、投資家、大学／非営利研究機関、患者支援団体、製薬企業ほか110以上のメンバーが参画している。2012年3月には欧州に姉妹団体 Alliance for Advanced Therapies を設立した。ARMでは、資本形成、広報・教育活動、行政・立法機関との折衝・ロビー活動、規制、保険償還、科学技術などの分野で委員会、ワーキンググループを設け活動している。

38 <http://www.regenerativemedicinefoundation.org/>

39 <http://www.alliancerm.org/>

第5章 欧州

第1節 再生医療製品の規制制度の概要

1. 医薬品に関わる法体系の概要

(1) 欧州 (EU) の法体系と意思決定機関

欧州連合 (European Union: EU) は、経済的な統合を中心に発展してきた欧州共同体 (EC) を基礎に、欧州連合条約 (マーストリヒト条約) により設立された欧州の政治・経済統合体で現在、27 か国が加盟している。

加盟国: Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom

EU の法体系は、一次法源 ('primary' legislation) と二次法源 ('secondary' legislation) とに分けられ、条約 (treaty) が 'primary' legislation であり、拘束力のある加盟国間の合意として、EU の全ての活動の原則となっている。'secondary' legislation は、条約に規定された原理及び目的に沿って定められるもので、regulations、directives、decisions、recommendations、opinions がある。拘束力のあるものもないものもあるし、加盟国全てに適用されるもの、一部のみに適用されるものがある。

表 5-1 欧州の法体系

法の種類	概要
規則 (Regulations)	拘束力のある法で、直接、加盟国全体に適用され、各国における立法手続きを要しない。
指令 (Directives)	EU 加盟国全体が達成しなければならないゴールを規定したもので、その目的を果たす方法や形式は加盟各国に任せられている。
決定 (Decisions)	関係のある特定国、あるいは企業にのみ拘束力を有し、当事者だけを拘束する。
勧告 (Recommendation)	EU 機関がその意見を表したもので、関係のあるものに対して法的拘束力を課すことなく、方針を示唆するもの。
意見 (Opinions)	法的拘束力を持たない形で EU 機関が声明を発表するのを許容する手段。

EU には理事会 (Council)、議会 (Parliament) 及び委員会 (Commission) という主要機関がある。理事会には全加盟国の首相・大統領が集う欧州理事会 (European Council、EU 首脳会議) と加盟国の閣僚が集う EU 理事会 (Council of the European Union) とがあり、いずれも加盟国を代表する。欧州議会は直接選挙で選ばれた議員を通じて加盟国の市民を代表する。

政治的最高意思決定機関として EU の方向性を策定するのが欧州理事会 (European Council) で、欧州議会 (European Parliament) と EU 理事会 (Council of the European Union) が共同で EU の立法の責任を負う。欧州委員会 (European Commission) は EU の行政執行機関として、法令の立案、政策の施行、法の執行、国際条約の交渉などを行う。ただし、欧州理事会は立法権限を持っていない。これらの機関の概要を以下にまとめる。

表 5-2 欧州の統治体系

機関	概要
欧州理事会 (European Council)	EU 加盟国首脳及び欧州理事会議長、欧州委員会委員長により構成される EU の政治的最高意思決定機関。欧州連合の発展に必要な原動力を与え一般的政治指針を策定する。

機関	概要
欧州議会 (European Parliament)	5年に一度の市民の直接選挙によって選出された議員で構成されるEUの議会体立法組織、加盟各国の人口に比例して国別に議席数が割り当てられる。諮問的機関から出発し、次第に権限を強化。特定分野の立法における理事会との共同決定権、EU予算の承認権、新任欧州委員の承認権等を有する。定員は754名(2014年まで)。
EU理事会 (Council of the European Union)	全EU加盟国の閣僚級代表により構成されるEUの立法機関。会合には10の政策分野(一般、外務、経済・財務、司法・内務、雇用・社会政策・保健・消費者問題、競争力、運輸・通信・エネルギー、農業・漁業、環境、教育・青年・文化)ごとに担当の閣僚が出席する。議長は、半年交代の輪番制議長国閣僚が務める。
欧州委員会 (European Commission)	EUの行政執行機関。「閣僚」に相当する各加盟国から1名ずつ任命された27名の欧州委員で構成(任期5年)。その主要な役割は、 (1) 欧州議会及び欧州理事会に法案を提出 (2) 農業・開発援助・競争・地域政策や研究開発に関して欧州共同体の政策を実行 (3) 欧州司法裁判所とともに共同体法を執行 (4) 主に通商や協力に関する国際条約の交渉を行うこと。

欧州委員会は立法・政策の提案権を有し、欧州議会とEU理事会がその採否を決定するが、直接選挙により選ばれたEuropean ParliamentとCouncil(27か国の欧州諸国政府)が同等の重みで、EUの立法行為を承認するという形(Ordinary Legislative Procedure又はcodecision)をとる。co-decisionでは、欧州委員会は、欧州議会及びEU理事会に対して提案(proposal)を行い、提案は両機関において二度にわたる読会と議論を経て採否が決定されるが、合意に至らなかった場合、欧州議会及びEU理事会同数の代表からなる「調整委員会(Conciliation Committee)」に送られる。調整委員会には欧州委員会の代表も参加し議論に加わる。調整委員会で合意に至れば、欧州議会及びEU理事会に送られ3度目の読会を行う。法案を可決するには、欧州議会及びEU理事会の最終的な合意が必須で、例え合同文書が調整委員会で合意されても、欧州議会は採決により否決することができる。

参考：

http://europa.eu/about-eu/basic-information/decision-making/index_en.htm

<http://eumag.jp/question/f0512/>

<http://www.mofa.go.jp/mofaj/area/europe.html>

(2) 欧州の医薬品関係の法制度

欧州ではEU規則によりEuropean Medicines Agency(EMA)⁴⁰が設置され、許認可など医薬品に関係するほとんど全ての作業を統括している。EMA内部組織であるCHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)が新規治療薬の評価、認可の業務を行うが、化合物医薬品、生物医薬品、先端医薬品を含めて全てがCHMPで取り扱われる。EMAは、医薬に関し、欧州委員会あるいは欧州理事会、欧州議会が議決発効したガイドライン、法規、指令ほとんど全てを“The rules governing medicinal products in the European Union”としてEudraLexというデータベースに収載している⁴¹。EUのヒト医薬品に関する法律はEudraLexのVolume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human useに、関連するガイドラインが以下のVolume 2~4、9~10に収められている。

Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use

⁴⁰ <http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴¹ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
 Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
 Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Volume 9A - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use は、2012年7月より pharmacovigilance 新法 (COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council) が発効したことに対応し、Good pharmacovigilance practices guidelines により置き換えられることになっている。

欧州規則／指令の中で、医薬品開発にとって重要な決定として、以下のものを挙げる事ができる。

- (1) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
 (治験申請を提出する際の規則、倫理委員会規定、GCP 規定など、治験関係を規定する指令)
- (2) DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
 (医薬品の中央販売承認における申請の手順、申請に必要な要件、GMP 製造、承認後のフォローアップなどを規定する指令)
- (3) Directive 2003/94/EC : The principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
 (GMP に関する基本的な考え方をまとめた指令、詳細は EudraLex Vol.4 に収録されている)

2. 再生医療製品の法的取り扱い

欧州では再生医療製品は先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products : ATMP) の一つとして定義されるようになった。先端医療医薬品の定義は一度に形成されたものではなく、技術の進歩による先端的医療が現実のものとなるにつれて修正・加筆され段階的に作成されてきた。このような流れを以下にまとめる。

表 5-3 欧州における Advanced Therapy Medicinal Products 規制の推移

規則・指令等	概要
DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human	EU 加盟国での医薬品の販売には加盟国当局による承認あるいは European Agency for the Evaluation of Medicinal Products による中央承認が必要

規則・指令等	概要
COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use	医薬品として新たに「Advanced Therapy Medicinal Products」を規定（遺伝子治療、体細胞治療）、販売承認申請の際の dossier の満たすべき要件を規定
REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products の改組による European Medicines Agency (EMA) の設置と EMA による中央審査の対象を規定
REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004	Advanced Therapy Medicinal Products に組織工学製品 (tissue engineered product) を追加、EMA に Committee for Advanced Therapies を設置、中央承認の対象に ATMP を追加
COMMISSION DIRECTIVE 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products	遺伝子治療及び体細胞治療医薬品の定義と科学・技術的要件を改訂、組織工学製品の技術要件を規定

ATMP の定義をこれら 5 つの規制・指令からまとめると以下のようになる。

(1) 先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Product : ATMP) の定義

次の (a) から (d) 項に該当するいずれかの医薬品

(a) 遺伝子治療医薬品 (gene therapy medicinal products)

遺伝子治療医薬品は、次の性質を有する生物学的医薬品 (biological medicinal product) を意味する：

- (a) 遺伝子配列を調節・修復・置換・追加又は削除する目的で、ヒトで使用されるあるいは投与される組換え核酸を含む／からなる活性物質を含む、
- (b) その治療、予防あるいは診断効果が、含まれる組換え核酸配列、あるいは当該配列の遺伝子発現による産物に直接関係する。ただし、感染症に対するワクチンは除く。

(b) 体細胞治療医薬品 (somatic cell therapy medicinal products)

体細胞治療医薬品は、次の性質を有する生物学的医薬品を意味する：

- (a) 実質的な操作 (substantial manipulation) が施されることにより、意図する臨床使用に関連する生物学的性質、生理学的機能あるいは構造特性が改変されている細胞又は組織を含む／から構成される、あるいは受容者及び提供者において果たしているのと同じの本質的機能を目的として使用されることを意図していない細胞又は組織を含む／から構成される、
- (b) 当該細胞又は組織の薬理的、免疫学的あるいは代謝活性を通して疾患の治療、予防あるいは診断の目的でヒトに適用するための特性を有しているもの、あるいは疾患の治療、予防あるいは診断の目的でヒトにおいて使用又は投与されるもの。

(a) 項の目的のために、Regulation (EC) No 1394/2007 の Annex I に列挙された操作 (manipulations) は特に、「実質的な操作」としてとらえられるべきではない。

(c) 組織工学的製品 (tissue engineered products)

組織工学的製品とは、

- * 処置された細胞・組織 (engineered cells or tissues) を含む／から構成され、かつ
- * ヒト組織を再生・修復・置換することを目的として、ヒトに適用されるための特性を有していることが示されている、あるいはその目的でヒトに使用あるいは投与される製品

tissue engineered product はヒト又は動物起源の細胞／組織のいずれか、あるいは両方を含んでよく、細胞／組織は生きていても死んでいてもよい。さらにその他の物質 (細胞製品、生体分子、生体材料、化学物質、スカフォールド、マトリクス等) を含んでいてもよい。ただしヒト又は動物の生きていない細胞／組織のみからなる製品で、生きた細胞／組織を全く含まず、薬理学、免疫学又は代謝作用を発揮しないものは、本定義からは除外される。

“engineered”とは、

- * 細胞／組織が実質的な操作 (substantial manipulation) を施された結果、その生物学的性質、生理学的機能又は構造的特性が目的とする再生・修復・置換に適した特性を得た場合
- * ドナーで果たしていた細胞／組織の基本的機能の活用が受容者で意図されていない場合のいずれかを指す。

特に以下の操作は substantial manipulation とはみなされない。

- * Cutting (切り出し)
- * Grinding (磨砕)
- * Shaping (成型)
- * Centrifugation (遠心分離)
- * Soaking in antibiotic or antimicrobial solution (抗生物質、抗菌剤液への浸漬)
- * Sterilization (殺菌)
- * Irradiation (照射)
- * Cell separation, concentration, or purification (細胞分離、濃縮、精製)
- * Filtering (濾過)
- * Lyophilization (凍結乾燥)
- * Freezing (凍結)
- * Cryopreservation (凍結保存)
- * Vitrification (ガラス固化)

(d) 組合わせ先端医療医薬品 (combined advanced therapy medicinal product)

次の条件を満たす製品

- * 製品を構成する上で不可欠の部分として、Article 1(2)(a) of Directive 93/42/EEC の意味する一つ以上の医療機器、又は Article 1(2)(c) of Directive 90/385/EEC の意味する移植可能医療機器を含み、かつ
- * その細胞／組織部分が生きた細胞／組織を含んでいる、又は
- * 生きていない細胞／組織を含む細胞／組織部分がその機器の第一義的な機能として人体に作用する場合。

組合わせ先端医療医薬品については、医療機器部分については該当する Directive の要件を満たしていること (Article 6)、医療機器部分も含めた製品全体の最終評価は EMA が行うこと、そのため組み合わせ先端医療医薬品の申請には、もし医療機器部分に対する第三者認証機関 (Notified Body) の評価結果があればその情報も含めなければいけないこと (Article 9) などが規定されている。

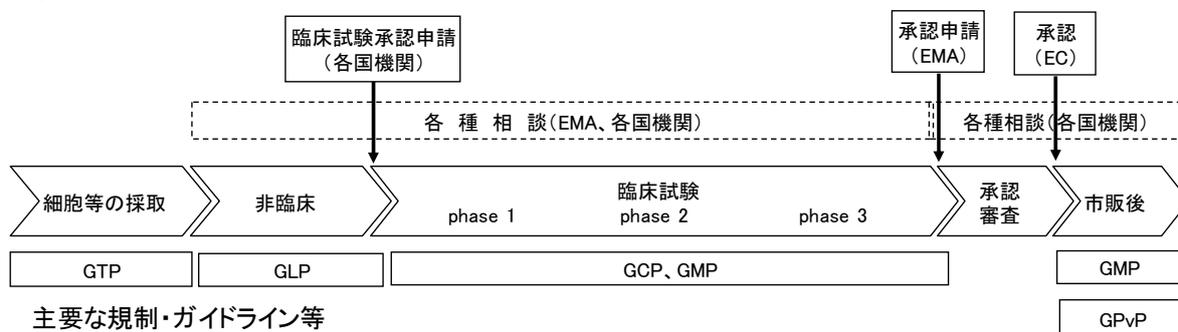
REGULATION (EC) No 1394/2007 において、新たに ATMP に対応した委員会として Committee for Advanced Therapies (CAT) を EMA の中を設立することを規定 (Article 20) し、その機能を Article 23 に定めた。その機能は、

- (a) ATMP の承認に関連した製品の品質、安全性及び有効性に関する見解案 (draft opinion) の作成
 - (b) 製品が ATMP に該当するかどうかの助言
 - (c) CHMP の依頼に基づく、いかなる医薬品の品質、安全性及び有効性の評価に関する科学的な助言
 - (d) EMA 又は欧州委員会からの ATMP に関連する疑問に対する助言
 - (e) 本規則の目的を達成するための文書作成への科学面での支援
 - (f) 欧州委員会が行なう ATMP の開発に係る EU 内の取組みに対する科学的アドバイス
 - (g) EMA の科学的アドバイスへの寄与
- とされている。

第2節 承認までのプロセス

ATMP は非常に多様性が大きく、ATMP の臨床使用に係る潜在的リスクについて

は”risk-based approach”で評価することが Directive 2001/83/EC の Annex 1, Part IV (Directive 2009/120 EC で修正) に記載されている。以下に示した欧州における再生医療製品の研究開発～承認におけるプロセスにおいても、リスクに応じた規制が行われている。



1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等

GLP の取りすすめ方については、そのイニシアティブを米国がとったものの、その後の GLP 制度の普及に関しては、Organisation for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構：OECD) が大きな影響を及ぼしてきた。OECD は、市場経済と民主主義を原則とする 34 国からなる国際機関で、統計や経済社会に関するデータを提供している団体である。OECD と GLP との関わりは、試験データの相互受け入れ制度 (Mutual Acceptance of Data ; MAD) の促進を図る活動の一環として、医薬品の非臨床試験データを取り上げた点にある。

米国において GLP が提唱された 1976 年頃から、OECD は GLP に関する専門家グループを発足させ、1982 年に “Good Laboratory Practice of Testing in Chemicals” として GLP 基準の考え方をまとめた。EU 委員会も OECD の基準を取り入れ、Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances として GLP 基準を纏めてきた。Council Directive 87/18/EEC は現在、DIRECTIVE 2004/10/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances に取り込まれる形で取り消されている。EU 各国は、Directive に基づき各国それぞれで GLP 基準の法制化を取りすすめてきており、例えば英国では、1999 年に Good Laboratory Practice Regulation として法制化している。

2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等

EU における臨床試験開始に至る手順、また GCP に則って臨床試験を取り進める方法については Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the

conduct of clinical trials に記載されている。この欧州指令は俗に「EU 臨床試験指令」として知られ、2001 年 5 月に公布され、加盟国はこの指令に従い 2004 年 5 月 1 日までに欧州指令に準拠する国内法体制を整備することが求められた。本 Directive では全ての臨床試験が GCP に則り設計、実行されなければならないことが規定されている (Article 1 の 4)。

DIRECTIVE 2001/20/EC は基本原則を示したもので、臨床試験に関する GCP、臨床試験に用いる研究用医薬品 (investigational medicinal product(s)) の製造・輸入承認、査察等に関する詳細は、Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products に記載されている。

(1) DIRECTIVE 2001/20/EC の目的

本指令 (Directive 2001/20/EC) の目的は Article 1 の 1 項に記載されているように、GCP の履行と関連する規定を確立するためのもので、力点が置かれているのは次の 3 点である。

- ・対象者の人権を保護する観点でのインフォームドコンセント (IC) に関する考え方
- ・倫理委員会の機能業務、責任
- ・研究用医薬品 (investigational medicinal product(s) : IMP) について臨床試験を開始するための各国の規制当局及び倫理委員会に対する手続き

臨床試験については、Article 2 (a) で定義されているように、非介入的臨床試験を除くすべての臨床試験が対象になり、またその際に用いられる研究用医薬品 (investigational medicinal product(s) : IMP) (Article 2 (d)) は、未承認薬の場合は当然のことながら、販売承認を既に得ている薬剤でも、剤型、用量が承認を得ているものと異なる場合は IMP とみなされる。

スポンサー (治験の開始、管理、資金の責任者) としては、個人、企業、機関もしくは組織がすべて含まれ、医師が個人的に行う臨床試験の場合でも本指令に準拠して実行されなければならないとされている。このような製薬企業の参画なしの非商業的臨床試験に関して、DIRECTIVE 2001/20/EC の補完でもある EU 指令 2005/28/EC で若干コメントしており、このような臨床試験の場合には EU 各国は特別の考慮を払うべきでそのような人権保護の観点から法整備を行うべきであると記述している。EMA もそのようなケースでのガイドラインを模索しているようであるが、未だガイドラインドラフトは刊行されていない。

「臨床試験」、「研究用医薬品」、「スポンサー」は「Article 2 定義」において、それぞれ

- (a) 「臨床試験」: 安全性及び/又は有効性を確認するという目的を持って、一つかそれ以上の研究用医薬品 (investigational medicinal product(s)) について、臨床的、薬理的及び/又はその他の薬物動態学的効果を発見もしくは立証すること、及び/又は有害反応を同定すること、及び/又は吸収、

分布、代謝及び排泄を試験することを意図して行われる、ヒト被験者を対象とするいかなる研究を指す。一つもしくは複数の施設、一つもしくは複数の加盟国において行われる臨床試験を含む。

(d)「研究用医薬品 (investigational medicinal product)」: 臨床試験で試験されるもしくは対照として使用される活性物質あるいはプラセボの医薬品形態、既に販売承認を取得している製品であっても、承認された形態とは異なるやり方で使用あるいは組み立てられている (製剤又は包装)、又は承認されていない適応に対して使用される、又は承認された形態に関してさらに情報を得るために使用される場合は、研究用医薬品とみなされる。

(e)「スポンサー」: 臨床試験の開始、管理及び／又は資金の手当てに関して責任を持つ個人 (individual)、企業 (company)、機関 (institution) 又は組織 (organisation)。

と定義されている。

(2) 倫理委員会について

臨床試験の倫理的側面に関して、米国では IRB が主たる責任をもつが、欧州では各国に設置される倫理委員会 (Ethics Committee) がその責務を有する。倫理委員会の機能は臨床試験の計画書、研究実施者の適格性、設備の適格性、IC などを評価してその臨床試験の妥当性について肯定的か否定的かの意見をいうことで、詳細な機能は Article 6.3 に記述されている。

倫理委員会の設置場所について、治験実施施設なのか各国の当局の組織内か外かなどについての規定はない。域内の一つの国での多施設臨床試験で、異なった倫理委員会意見が出てきた時、その国で一つの意見が採用されるような手順を整えておかなければならないとされている (Article 7)。これは、治験へ参加することの拒否の可能性を排除することなく、治験開始の遅延を減じるように、このような条項が設けられた。

倫理委員会がスポンサーから意見を求める申請書を受理してから申請者及び当該当局に意見を提出するまでの期間が次のように決められている。

- * 通常の薬剤の場合 最大 60 日以内
- * 遺伝子治療、体細胞治療、遺伝子改変生物治療の場合 プラス 30 日の延長
- * 異種動物細胞の場合 期限なし

この意見を求める申請は、当該当局への治験の許可を求める作業と並行して行っても、またその他のケースでも可能である。

(3) 当該当局への治験開始の許可申請

スポンサーが治験を開始するための手順については Article 9 に記述されているが、スポンサーに求められているのは、倫理委員会に意見を求める申請書を提出するとともに、各国の当該当局に治験開始の申請書を提出しなければならない。スポンサーは、治験を開始するためには、倫理委員会より肯定的な意見を得ると同時に、当該当局から書面による承認の通知を受領しているか、あるいは期間内に拒否の通知を受け取っていない事が条件になる。当該当局の検討期間及び開始の可否の判断の通知の仕方は IMP の性格によって異なり、次のように規定されている。

* 遺伝子治療、体細胞治療、遺伝子改変生物による治療: 当局は申請書受理後 60 日以内に治験開始の可

- 否について書面でスポンサーに通知する。この90日間の検討期間は30日間延長することができる。それぞれの国の規制、手順に準拠して、この90日間の期間はさらに90日間延長が可能である。
- *異種動物細胞：検討期間に制限はなく、また治験開始の可否について当局は書面でスポンサーに通知しなければならない。
 - *生殖系列の遺伝的一体性の改変をもたらす遺伝子治療：臨床試験の実施は禁止。
 - *上記以外のIMP：60日間の検討期間で、この期間以内に当該当局がスポンサーに治験開始に対して拒絶の書面による通知をしない限り、当該当局は治験開始を承認したものとみなされ、スポンサーは治験を開始することが可能である。また、スポンサーは場合により、未承認薬に関する治験の開始の可否について、文書による許可を当該当局に求める事ができる。

最初の申請が不許可の場合、スポンサーは1回限り計画変更できるが、再度不許可になった場合は、申請は却下されたものと判断され、治験を行ってはならない。

(4) DIRECTIVE 2001/20/EC の改正

EU/EEA では年間、約 4,400 件の臨床試験の申請があり、うち 60% のスポンサーは製薬企業で 40% がアカデミアなどその他となっている。申請された臨床試験の約 24% が複数の EU 加盟国にまたがる臨床試験であるが、登録される患者数では全体の約 67% を占めている。

Directive 2001/20/EC の施行以来、

- ・ 2007 年から 2011 年で臨床試験申請数は 25% 減少した
 - ・ 製薬企業が行う臨床試験では臨床試験の承認プロセスに係わる人員数が倍増し、保険費用は 800% 増加、非商業的臨床試験では、Directive 2001/20/EC の課する administrative requirements により administrative cost は 98% 増加するなど、臨床試験のコストの増加が著しい
 - ・ 臨床試験の開始までの平均的遅延が 90% 伸びて 152 日になった
- などのデータが提出されている。臨床試験活動の低下が全て Directive 2001/20/EC が原因というわけではないが、欧州委員会では欧州の臨床試験活動の活性化のための施策を検討してきた。

その結果を受け、欧州委員会は 2012 年 7 月 17 日、加盟国の立法措置を必要とせず、直接加盟国に適用される regulation の形で臨床試験の規制を行うこととして、規制案「Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC」を公表した。

本規制案の骨子としては、

- ・ 臨床試験申請書類の統一化
 - ・ 臨床試験の承認申請の提出先として、各国の規制当局ではなく、データベースにリンクした単一の EU レベルのポータルを欧州委員会が設定する
 - ・ 審査自体は関係加盟国全てが行う
 - ・ ”reporting Member State” の設定
 - ・ 明確なタイムラインの設定
- 等が挙げられる。

実際の流れとしては、

(1) 臨床試験承認申請が受理された場合、reporting Member State は、予測される治療及び公衆衛生上の利益と被験者のリスクと不都合等を考慮して審査を行い、承認、条件付承認、不承認の結論を下した評価報告書第一部を一定期限内に起案し、スポンサー及びその

他の関係加盟国に提出する。

(2) 個々の関係加盟国は自国のために、インフォームドコンセント要件への適合性等の観点から評価を行い、評価報告書第二部を作製し、スポンサーに EU ポータルを介して承認の可否を通知する。

(3) reporting Member State の判断（評価報告書第一部）が、承認もしくは条件付承認である場合、個々の関係加盟国の結論は、(a) reporting Member State と当該加盟国の通常の clinical practice に顕著な差があり、被験者が劣悪な処置を受けてしまう、(b) Article 86 に記載された当該国内法に抵触する場合を除き、reporting Member State の判断と同一でなければならない。

Article 86: 本 Regulation で扱っていない理由の下に、いかなる特定の種類のヒト又は動物細胞の使用、あるいはこれらの細胞を含む、これらの細胞からなる又はこれらの細胞に由来する医薬品の販売、供給、使用を禁止あるいは制限する国内法を適用することを、本 Regulation は排除しない。当該加盟国は該当する国内法を欧州委員会に通知しなければならない。

(5) 細胞を含む医薬品の臨床開発に関するガイドライン

REGULATION (EC) No 1394/2007 の Article 4 Clinical Trials には、「2. 欧州委員会は EMA との相談の後、advanced therapy medicinal product に固有の GCP に関する詳細なガイドラインを起草しなければならない」とされており、それに対応して 2009 年 12 月に Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products が発行された。このガイドラインは、研究用医薬品 (investigational medicinal products) に関する GCP を規定した COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC を補完するという位置づけである。

本ガイドラインは、「臨床試験に用いられる advanced therapy medicinal product (= advanced therapy investigational medicinal product : ATIMP)」に関して、適用される指令・規則等、その他の要件をまとめたものである。項目としては、

- DONATION, PROCUREMENT AND TESTING OF ATIMPS (ATIMPS の提供、入手及び試験)
- MANUFACTURING AND IMPORTATION OF ATIMP (ATIMPS の製造と輸入)
- OVERARCHING PRINCIPLES (包括的原則)
- TRACEABILITY (トレーサビリティ)
- RESPONSIBILITIES (責任)
- SAFETY REPORTING AND LONG TERM FOLLOW-UP (安全性報告及び長期間のフォローアップ)
- NATIONAL COMPETENT AUTHORITIES (各国の対応規制機関)
- ETHICS COMMITTEE (倫理委員会)
- INVESTIGATOR (治験責任医師)
- SPONSOR (治験のスポンサー)
- PROTOCOL (治験のプロトコル)
- INVESTIGATOR BROCHURE (治験薬概要書)
- ESSENTIAL DOCUMENTS (必須の文書)

に分かれており、さらに別紙 (ANNEX - TRACEABILITY RECORDS) として臨床試験に係わる establishment が作成すべき様々なトレーサビリティ記録文書を規定している。

また EMA のガイドライン Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products は、販売承認段階に至った製品を対象とした製造と品質管理に関するガイドラインであるが、記載されている原則は臨床試験にも適用できるとしている。

本ガイドラインは以下の 4 項目から構成されている。

- 4.1 RISK ANALYSIS (リスク分析)
- 4.2 QUALITY AND MANUFACTURING ASPECTS (品質及び製造)
- 4.3 NON-CLINICAL DEVELOPMENT (非臨床開発)
- 4.4 CLINICAL DEVELOPMENT (臨床開発)

4.4 項には、臨床開発にあたり検討しなければならない試験項目を上げており、それぞれの臨床試験を行う際の留意点と対応する推奨事項が記載されている。

- * 薬物動態研究 (Pharmacodynamics)
- * 薬物力学研究 (Pharmacokinetics)
- * 用量設定試験 (Dose finding studies)
- * 臨床効果 (Clinical Efficacy)
- * 臨床安全性 (Clinical Safety)
- * 薬物安全性監視とリスク管理計画 (Pharmacovigilance and Risk Management Plan)

臨床試験に関連するガイドライン等を以下にまとめる。

ガイドライン名	概要
Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products (December 2009)	ATMP の GCP に関する欧州委員会のガイドライン
GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS (EMA/CHMP/410869/2006, 21 May 2008)	Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/BWP/41450/98)を置き換えるもので、ヒト細胞を用いた製品の製造と品質管理に関して考慮すべき点をまとめたもの。
DRAFT REFLECTION PAPER ON IN-VITRO CULTURED CHONDROCYTE CONTAINING PRODUCTS FOR CARTILAGE REPAIR OF THE KNEE(EMA/CAT/CPWP/288934/2009, 17 September 2009)	自家軟骨細胞を含む製品に関して、品質、臨床、非臨床の観点からの考え方をまとめたもの。
GUIDELINE ON XENOGENEIC CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS(EMA/CHMP/CPWP/83508/2009, 22 October 2009)	動物細胞を利用した医薬品に関する科学的要件をまとめたもの。
Reflection paper on stem cell-based medicinal products (EMA/CAT/571134/2009, 14 January 2011)	幹細胞を利用した医薬品の販売承認申請に関して、品質、臨床、非臨床の観点からの考え方をまとめたもの。
Draft reflection paper Clinical aspects related to tissue engineered products(CAT/CPWP/573420/2009, 19 March 2012)	Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)の補足、組織工学製品の臨床に関する現在の考え方を述べると共に、次回の Guideline on human cell-based medicinal products の改訂時に盛り込むことを意図したもの。

(6) 欧州各国における体制

1. イギリス

Directive 2001/20/EC では、2004 年までに、その実行を行うための加盟国での国内法の整備を義務づけている。イギリスにおいても、2004 年に “The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (Statutory Instrument 2004 No. 1031)” が成立し、Directive 2001/20/EC が法制化実行されるようになった。1968 年の薬事法 (Medicines Act 1968 Chapter 67) により、Medicines Control Agency (MCA ; 医薬品管理局) 薬剤の研究、承認などすべてを監督する機関であったが、その後、医療機器の製造承認も含めて監督することになり、MCA は名称を Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) と改め、現在に至っている。

1992年の遺伝子治療倫理委員会による報告書の勧告に基づき、1993年に遺伝子治療諮問委員会（Gene Therapy Advisory Committee：GTAC）が設立され、GTACは、遺伝子治療のみならず、異種動物細胞の移植、細胞を用いる治療などを含むATMPの全般の臨床試験の倫理性の審査に当たっていた。

2010年10月、Department of Healthの行ったAdvisory Non-Departmental Public Bodies Reviewにより、Gene Therapy Advisory Committee（GTAC）は直接Health Ministersに対して諮問を行う必要はなく、Research Ethics Committee（REC）としての機能をサポートする責任はNational Research Ethics Service（NRES）に移管すべきと結論付けられた。これを受けて、2011年6月1日より、GTACの運営責任はNRESに移管された。NRESはNational Health Service（NHS）の組織として2011年12月1日に設置されたHealth Research Authority（HRA）のコアとなる機能を有する。

2. ドイツ

ドイツでは、一般的な医薬品の臨床試験に関してはBfArM（Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices）が所管するが、遺伝子治療、細胞療法などの先端医療医薬品の治験開始の際の承認（CTA）を発行する権限のあるのはPaul Ehrlich Institut（PEI）である。GCPに関しては、Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen（GCP-V）が相当する。

3. フランス

フランス公衆衛生法典（Code de la santé publique：CSP）は、法律事項を規定したlegislative partと政令を規定したregulatory partの二部構成となっている。

フランスでは臨床試験は、被験者保護法によりヒトを対象とするあらゆる研究という大きな枠組みの中で規定され、さらに臨床試験は薬事法による上乗せ規定に従うという構造になっている。ヒトを対象とする研究に関する規定はCSPの「生物医学研究（Recherches biomédicales）」Article L1121-1～L1126-11及びArticle R1121-1～R1125-13に規定されている。

CSP L1121-1（生物医学研究）

生物学的又は医学的知識を発展させるためにヒトを対象として組織され実施される研究は、本編の規定する条件の下で許可される。このような研究を「生物医学研究（recherche biomédicale）」と称する。

適用除外：

1. 全ての行為と製品の使用が慣例どおりで、付加的な手順、通常と異なる診断あるいはモニタリングを伴わない研究
2. medication以外の現行の医療の評価を目的とし、全ての行為と製品の使用が慣例どおりであるが、特別なモニタリング方法がプロトコールに規定されており、Article L. 1123-1に記載された委員会による審査が求められている場合

ヒトを対象に行われる生物医学研究を主導し、その資金調達を管理し確認する個人又は法人を「研究主導者（promoteur）」と称する。当該の個人また法人はEuropean Communityのestablishmentでなければ

ならない。(後略)

従ってヒトを対象とする全ての「生物医学研究 (recherche biomédicale) が対象となり、「研究主導者 (promoteur)」に個人、法人の区別はない。

CSP L1121-2 (生物医学研究の要件)

以下の場合、いかなる生物医学研究もヒトを対象に行うことはできない。

- 最新の科学的知見と十分な前臨床試験に基づいていない場合、
- 生物医学研究に同意した者に予測されるリスクが、その者あるいは研究に期待される利益を上回る場合、
- 人類の科学的知見の拡張及び状況の改善につながらない場合、
- その生物医学研究が苦痛、不快感、恐怖及び疾患又は研究に関連して予測される不都合を、特に未成年者の成長度及び研究への同意を表明できない理解力の成人を考慮に入れて、最小限にするようにデザインされていない場合

生物医学研究に同意した個人の利益は常に科学及び社会の利益に優先される。もしこれらの全ての条件が満たされた場合に限り生物医学研究を開始できる。遵守は常に満たされていなければならない。

CSP L1121-3 (GCP)

(略)

医薬を用いる生物医学研究は ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) の定める GCP 基準に則り行われなければならない。(略)

ANSM は、多数の被害者を生んだ薬害事件の発生を受け薬事行政の信頼回復と患者の安全確保を目的とした薬事行政機構の改革により、afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) の業務を継承した上で、医薬品等のリスク監視、医薬品のリスク・ベネフィット評価等を行う機関として 2012 年 8 月 1 日付けで設置された。

CSP L1121-4 (臨床試験の開始)

生物医学研究は Article L. 1123-1 に記載の人の保護に関する委員会及び Article L. 1123-12 に記載の管轄当局に承認を得た後に開始することができる。委員会への審査の請求及び管轄当局への承認の申請は研究主導者の選択により同時にあるいは別個に提出できる。

L. 1123-12：管轄当局とは ANSM である。

CSP L1121-10 (臨床試験の事故の補償)

研究主導者は生物医学研究に起因する被害に対して、その被害が主導者もしくは全ての関係者の過失によるものでないことを証明できない限り、研究参加者及びその権利継承者に対して補償責任を負う。第三者が被害の原因であるという事実、あるいは研究への参加を当初、同意した者の自発的な取り下げがあっても研究主導者の責任は免れ得ない。研究主導者の責任が問われない場合、被害者は Article L. 1142-3 の規定により補償される。生物医学研究を行う場合、研究主導者は当該関係者と研究主導者の関係を問わず予め本条項により生じる民事責任をカバーする保険に加入する必要がある。本条項の規定は公序規定である。(後略)

Article L1122-1-1 (インフォームドコンセント)

被験者の自由意志によるインフォームドコンセントが得られない限り、いかなる生物医学研究も行ってはならない。

CSP L1125-1 (特別規定)

ヒト由来の臓器・組織・細胞、特殊医薬品又はその他全ての産業的に製造された細胞治療、遺伝子治療又は異種細胞治療用製剤、Article L. 1243-1 に記載の細胞治療製剤 (自家・他家のヒト細胞、加工の程度を問わず、それらの派生物も含む)、Article L. 5121-1 (12) に記載の遺伝子治療製剤、Article L. 5121-1 (13) に記載の異種細胞治療製剤、不安定血液製剤の生物医学研究における移植、投与、輸液は医療施設又は輸血施設、陸軍病院又は陸軍輸血センター内でのみ行うことができる。(後略)

CSP R1125-7：以下に掲げる製品の研究には、ANSM 長官の特別な承認が必要である。

1. ヒトの臓器及び組織、不安定な血液製剤
2. 特殊医薬品又は Article L. 1243-1 にいうその他の工業的に製造された細胞治療医学品、ヒト起源の細胞及び細胞治療製剤
3. 特殊医薬品又は Article L. 5121-1 の 13 項にいうその他の工業的に製造された異種細胞治療医学品、

異種細胞治療製剤

4. 活性成分としてヒト又は動物の生物学的構成成分を含む、あるいは製造の過程でそのような構成成分が使用された医学的製品、2004年3月31日付のRegulation/EC/726/2004のSchedule 1にリスト化された医薬品であってArticle L. 5121-8に基づく販売承認を得ていないもの
5. ヒト又は動物起源の産物を含有しているか、その製造にヒト又は動物起源の産物が介在する医療機器
6. ANSM長官の提案により保健省の省令で規定された動物起源の成分を含有している化粧品
7. 医療機器でも医薬品でもない動物起源の臓器及び組織

CSP L1126-1 (罰則規定)

刑法 Article 223-8 に述べるとおり、個人、親権又は保護権の保有者、公衆衛生法典の規定により生物医学研究への同意又は承認を与えることを指定されている個人、機関又は当局の、自由意志による説明を受け表明された同意を得ることなく、生物医学研究を実施あるいは実施使用とする行為は禁固3年及び45,000ユーロの罰金が科される。同意が撤回されたにも係らず生物医学研究が実施された場合も同じ科料が科される。(後略)

Article L1245-6 (GCP)

治療目的で使用される、組織、細胞、細胞治療製品の採取、調製、貯蔵、配布、輸送及び使用に適応される good practice は、Biomedicine agency への通知後、ANSM が規定する。

Article R1242-9

治療用途の細胞試料を採取する承認を受けるために、応募機関は、

1. 採取操作が Article L. 1245-6 の good practice of cell collection に適合して行われるよう、組織と操作条件を証明し、
2. 採取活動に必要な人員を配置し、
3. good practice of cell collection に適合した採取施設・機器を配備し、
4. 採取した細胞が十分に delivery されることを証明しなければならない。

これまでヒトを対象として計画・実施される研究は「生物医学的研究 (Recherches biomédicales)」と称され、その許可手続き等は公衆衛生法典で規制されていた。その中で、「全ての行為と製品の使用が慣例どおりで、付加的な手順、通常と異なる診断あるいはモニタリングを伴わない研究 (非介入研究)」と「現行の医療の評価を目的とし、全ての行為と製品の使用が慣例どおりであるが、特別な経過観察を伴うもの (通常医療の評価研究)」は、規制の対象外であった。

2012年3月5日に制定されたヒト対象研究法の改正 (法律第 2012-300 号) により、これら 3 つの研究は新たに「ヒトを対象とする研究 (recherches impliquant la personne humaine)」として、介入の程度及び危険性に依りて 3 つのカテゴリーに再編された。

- ・介入研究：通常のやり方とはみなされないようなヒトへの介入を含む研究
- ・軽微な介入研究：医薬品を対象としない介入研究で、軽微な危険と拘束しか含まない (保健大臣がそのリストを定める)
- ・非介入研究：診断、治療又は経過観察に付加的又は慣例と異なる手順を伴わず、全ての行為と医療用品が慣例どおりに行われる／用いられる

これら 3 つのカテゴリーについて、審査と許可の要件・手続きが簡素化されることになった。今回の改正法は、執行政令の公布を待って施行されるが、新しい審査制度に関する規定は、現場の体制整備などを配慮して移行期間を設け、遅くとも 2014 年 7 月 1 日から施行することになっている。

3. 製造に関する規制・ガイドライン等

(1) GMP

GMP に関しては、次の法規で規制されている。

Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

この Commission Directive 2003/94/EC は、GMP に関する基本的な概念を定めるもので、その運用を定める詳細な規定についてはガイダンスとして EudraLex Vol. 4 に収録されている。

Vol. 4 : Guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

米国では phase 1 用の治験薬剤製造に関しては、特に P1cGMP 規定を定め、通常の GMP よりも緩やかなものとなっている。EU では、臨床試験の phase による区別はなく、全臨床開発ステージを通しての治験薬製造に対する GMP 指針となっている。

(2) 再生医療に関連する GTP と GMP

ATMP の製造に用いるヒト組織及び細胞の donation (ヒト組織／細胞をヒトへの適応を意図して提供すること)、procurement (組織／細胞が利用可能となるプロセス)、testing (試験)、processing (ヒトへの適応を意図した組織／細胞の調製、操作、保存、包装に含まれる全ての工程)、preservation (processing 中に化学剤の使用、環境条件の変化等により細胞／組織の生物学的／物理的な劣化を防止・遅延させること)、storage (distribution までの間製品を適切な制御された環境下で維持すること)、distribution (ヒトへの適応を意図した組織／細胞の輸送及び配送) に関しては、DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells が適応される。DIRECTIVE 2004/23/EC は米国の 21CFR1271 (cGTP) に相当するものである。ヒト組織／細胞の testing、processing、preservation、storage 又は distribution に係る全ての tissue establishment は、加盟国の対応機関の承認を受けなければならないこと (Article 6)、tissue establishment に対する査察を行い本指令への適合性を確保すること (Article 7)、トレーサビリティの確保 (Article 8)、tissue establishment の記録の保存と当局への報告 (Article 10)、有害事象／有害反応の報告 (Article 11)、procurement 時のコンセンートの取得 (Article 13) 等が規定されている。

Regulation (EC) No. 1394/2007 の Article 5 では、「欧州委員会は EMA と相談の上で、ATMP に特化した GMP に関するガイドラインを起草しなければならない」と規定されている

が、現在に至るまで発行されていない。

(3) 治験薬の製造

欧州では、「治験薬 (investigational medicinal products) の製造又は輸入が承認の下、行われるように、加盟国はあらゆる適切な手段を講じなければならない (DIRECTIVE 2001/20/EC Article 13)」と定められている。

イギリスでは、The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 の 36 項に、「何人も承認機関の発行する承認 (製造承認) を得ずして、いかなる治験薬を製造、組み立てあるいは輸入してはならない」と規定されている。治験薬の製造業者承認の申請書⁴²によると、申請は製造する製品毎ではなく、剤形 (固形剤、液剤等) 及びカテゴリー (細胞治療) 別になっている。

2.14 Biological Medicinal Products - Manufacture	
Immunological products	...
Other biological medicinal products (Must be specified)	...
Gene therapy products	...
Blood products	...
Biotechnology products	...
Human or animal extracted products	...
Cell therapy products	...

製造に関連するガイドライン等を以下にまとめる。

ガイドライン名	概要
GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS (EMA/CHMP/410869/2006, 21 May 2008)	Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products (CPMP/BWP/41450/98)を置き換えるもので、ヒト細胞を用いた製品の製造と品質管理に関して考慮すべき点をまとめたもの。
DRAFT REFLECTION PAPER ON IN-VITRO CULTURED CHONDROCYTE CONTAINING PRODUCTS FOR CARTILAGE REPAIR OF THE KNEE (EMA/CAT/CPWP/288934/2009, 17 September 2009)	自家軟骨細胞を含む製品に関して、品質、臨床、非臨床の観点からの考え方をまとめたもの。
GUIDELINE ON XENOGENEIC CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009, 22 October 2009)	動物細胞を利用した医薬品に関する科学的要件をまとめたもの。
Reflection paper on stem cell-based medicinal products (EMA/CAT/571134/2009, 14 January 2011)	幹細胞を利用した医薬品の販売承認申請に関して、品質、臨床、非臨床の観点からの考え方をまとめたもの。
CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products (EMA/CHMP/BWP/353632/2010, 23 June 2011)	ATMP に混入しうる CJD agent に関する EMA の見解
Draft reflection paper Clinical aspects related to tissue engineered products (CAT/CPWP/573420/2009, 19 March 2012)	Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)の補足、組織工学製品の臨床に関する現在の考え方を述べると共に、次回の Guideline on human cell-based medicinal products の改訂時に盛り込むことを意図したもの。

42 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-herbal/documents/websiteresources/con2024597.doc>

4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等

(1) 通常の承認

DIRECTIVE 2001/83/EC により、EU 加盟国内で医薬品を販売するためには、当該国の規制当局による承認又は REGULATION (EEC) 2309/23 に基づき European Agency for the Evaluation of Medicinal Products による中央承認を得なければならないとされていた。REGULATION (EEC) 2309/23 は、中央承認の対象となる医薬品を Annex の Part A に規定した（組換え DNA 技術、モノクローナル抗体技術などバイオテクノロジー技術を用いて製造される医薬品）。COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC において、ATMP が biological medicinal products（医薬品）であることが規定された。この時の ATMP は遺伝子治療製品及び体細胞治療製品の二種類であった。REGULATION (EC) No 726/2004 により、European Agency for the Evaluation of Medicinal Products は EMA に改組され、EMA による中央審査を受けるべき医薬品が Annex に規定され（対象は REGULATION (EEC) 2309/23 と同じ）、REGULATION (EEC) 2309/23 は廃止された。REGULATION (EC) No 1394/2007 において、ATMP に組織工学製品が追加されると共に、REGULATION (EC) No 726/2004 の Annex に ATMP が追加され、ATMP が EMA の中央承認の対象となることが定まった。

ATMP の販売承認の手順に関しては、REGULATION (EC) No 1394/2007 の Article 8 に記載がある。CHMP が CAT に対して ATMP の科学的評価に関する見解案（draft opinion）を作成するよう助言を求めること、CAT が CHMP の最終的な承認を得るための見解案を用意する際には、科学的コンセンサスが達成されるよう努めること、もしコンセンサスが得られない場合にはメンバーの多数意見を採用し、見解案の中に多様な意見があったこととそれぞれの根拠を記載すること、CHMP に送付後、CHMP の最終的な見解が CAT の見解と一致しない場合、最終見解の附則に、見解の相違の科学的根拠に関する詳細な説明を記すことが定められている。

REGULATION (EC) No 1394/2007 が発効した 2008 年 12 月 30 日より前に EU 内での流通が承認されていた ATMP に関しては、移行期間を設ける経過措置がとられた（同 REGULATION Article 29）。組織工学製品を除く ATMP については 2011 年 12 月 30 日まで、組織工学製品の場合は 2012 年 12 月 30 日までに同 REGULATION に適合することが求められた。期間内に ATMP としての再承認の申請を行う場合、申請の手数料は免除された。2012 年 2 月 15 日時点で、ATMP として承認されたのは、自家培養軟骨細胞 ChondroCelect（TiGenix 社）のみである。経過措置期間中に承認された該当製品はない。

販売承認に関連するガイドライン等を以下にまとめる。

ガイドライン名	概要
Reflection paper on stem cell-based medicinal products (EMA/CAT/571134/2009, 14 January 2011)	幹細胞を利用した医薬品の販売承認申請に関して、品質、臨床、非臨床の観点からの考え方をまとめたもの。
Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products (EMA/CAT/CPWP/686637/2011, 19 January 2012)	Risk-based approach に基づき販売承認申請書に盛り込むべきデータをどのように考えるかと考察したもの。

(2) 未承認医薬の使用

欧州では、特定された個々の患者を対象 (named-patient basis ; 患者指名型) あるいは共通の特徴を有する患者集団を対象 (cohort of patient basis ; 患者コホート型) の 2 つのタイプの compassionate use プログラムが加盟国ごとに整備されている。その根拠となっているのは以下の Directive 及び Regulation である。

• DIRECTIVE 2001/83/EC

Article 5

1. 加盟国は効力のある法律に従い、特別な要求を満たすために、承認を受けた医療専門家の善意の自発的な指示に対して、仕様に沿って調剤され、個人の患者が自己の責任において使用するために供給される医薬品を、本 Directive の規定 (未承認の医薬品を販売してはならない) から除外することができる。

• REGULATION (EC) No 726/2004

Article 83

1. Directive 2001/83/EC の Article 6 (未承認の医薬品を販売してはならない) の適用を除外するために、加盟国は本 Regulation の Article 3(1)及び(2)に規定するカテゴリーに属するヒト用医薬品を compassionate use のために供することができる。
2. ‘compassionate use’とは、Article 3(1)及び(2)に規定するカテゴリーに属する医薬品を、compassionate な理由の下に、慢性又は重篤な衰弱性疾患、もしくは致死的な疾患であるが承認された医薬品では十分な治療が受けられないような患者グループに対して利用可能とするものである。対象となる医薬品は、本 Regulation の Article 6 に則り販売承認申請がなされている、あるいは臨床試験を実施中のものでなければならない。

「Article 3(1)及び(2)に規定するカテゴリーに属する医薬品」とは、バイオテクノロジープロセス (組換え DNA、組換え遺伝子発現、ハイブリドーマ・モノクローナル抗体) を用いて開発された医薬品、ATMP、本 Regulation 発効時には承認されていなかった新規原薬を含む以下の用途 (AIDS、癌、神経変性疾患、糖尿病、自己免疫疾患・他の免疫障害、ウイルス疾患)のヒト用医薬品、オーファン医薬品の中央承認がなされるべき医薬品を指す。

DIRECTIVE 2001/83/EC は named-patient basis、REGULATION EC/726/2004 は cohort of patient basis であり、いずれも加盟国が制度を整備することになる。Compassionate use に関連する文書としては、次の 2 つがある⁴³。

- Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) no 726/2004
- Question and Answer document on Compassionate use for centralised medicinal products

これら以外に、再生医療を含む ATMP に関連する例外的措置としては” hospital exemption” がある。hospital exemption は、REGULATION/EC/1394/2007 の Article 28 Amendments to Directive 2001/83/EC の 2.により、Directive 2001/83/EC の Article 3 に以下の 7. が追加されたものである。

REGULATION (EC) No 1394/2007

7. REGULATION/EC/1394/2007 に定義される ATMP が、個々の患者に対するカスタムメイド製品として個別

43 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691

の医学的処方に応じるために、特定の品質標準に基づき非定常的 (non-routine basis) に調製され、医師の専門的責任の下に同一加盟国の病院内で使用される場合、このような ATMP には本 Directive (Directive 2001/83/EC) は適用されない。このような製品の製造は加盟国の規制当局の承認を受けなければならない。加盟国は、国内トレーサビリティと医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) 要件、及び本パラグラフで言及されている特定の品質標準が、Regulation/EC/726/2004 に基づく EMA による中央審査が必要とされる ATMP に関して Community レベルで要求されるものと同様であることを保証しなければならない。

Hospital exemption も named-patient basis であり、同一国内での製造と使用が求められ、輸入品使用はできない。

Hospital Exemption の下での ATMP の使用状況に関しては、EMA は 2012 年末までにレポートを提出するよう加盟国に依頼しており、公式のデータはまだないが、インターネット検索で以下の 3 件の事例を見出すことができた。

表 5-4 Hospital Exemption 下での ATMP の使用状況

医薬品	開発企業	概要
OncoVAX®	Vaccinogen, Inc. (USA)	2010.11.09 プレスリリース OncoVax は、自家の大腸癌がん細胞を放射線により死滅させたのち、BCG をアジュバントとして一緒に投与する癌ワクチン。既に phase 2 臨床試験でワクチン投与により相対的リスクの軽減効果を認めている。 Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport が Hospital Exemption とし認可、同国の規則により、Hospital Exemption 認可は 1 年間有効。同社は、有効期間の延長を申請する予定。
DCVax®	Northwest Biotherapeutics, Inc. (USA)	DCVax®は、独 Fraunhofer Institute と共同で開発している脳腫瘍に対する自家樹状細胞治療剤。 ドイツで 30 施設での治験で、240 名の患者が登録される予定だが、この治験の一部は、Hospital Exemption のもとで行う予定であるとのこと。
HepaStem	Promethera Biosciences (Belgium)	2012.05.14 プレスリリース HepaStem は、ヒト他家成人肝前駆細胞で、肝に通じる血管から単回投与される。Crigler-Najjar Syndrome に対する phase 1/2 臨床試験で、初めての患者に HepaStem が投与されたと報告している。そのなかで、HepaStem は、2009 年～2011 年にかけて Hospital Exemption の枠組みで 3 名の患者に投与されて Proof Of Concept が証明されていると述べている。

Hospital Exemption は、カスタムメイドによる個人治療の方法を拡大させることが目的だったと思われるが、実情は、上述の 3 例にみられるように、ATMP の臨床での POC (Proof Of Concept) のため、あるいは Translational Research の一環として、簡便に治験を開始するためにこの制度が使用されているようである。

(3) 通常の承認プロセスによらない承認

上記は、未承認医薬へのアクセスに関する例外規定であるが、中央販売承認を得る過程でも通常の中央販売承認を規定する Directive 2001/83/EC からの例外規定があり、以下のような特定のプログラムにより中央販売承認に至ることができる。欧州では、このような特定プログラムによって中央販売承認が得られた ATMP は今のところない。

1. Conditional Marketing Authorization

REGULATION (EC) No 507/2006 により販売承認に至るプログラムで、Regulation (EC) No 726/2004 の Article 3(1) 及び(2) の範疇に属するヒト用医薬品で、重篤な消耗性疾患あるいは命に係る疾患の治療・予防・診断に用いる医薬品、WHO あるいは European Community

が認識する公衆衛生への脅威に対応する非常時で使用される医薬品、オーファン指定を受けた医薬品のいずれかを対象としている。安全性と効能に関する臨床データが十分でなくても、治療薬の利益がリスクより上回る、完全な臨床データが将来提出される、unmet medical needs が満たされる等の条件を全て満たすと CHMP が判断したときに、条件付きで販売が承認される。販売承認の期限は 1 年間で、1 年毎の更新が可能である。申請者はできるだけ早く不足とみなされるデータを提出する必要がある、データが全て揃った段階で条件付承認は通常の承認に切り替えられる。

COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council

2. Approval under Exceptional Circumstances

Regulation (EC) 726/2004 Article 14(8)で規定される承認形式で、これは該当疾患の患者数が極めて少ない、医学的知識が限られている、倫理的理由によりデータ収集が難しいなどの理由により、申請者が薬の有効性と安全性を示す十分なデータを提出できないと認められる場合に適用される。申請者は安全性に特に注意するよう求められる。この承認は毎年再評価され、通常の承認に切り替えられる場合もある。ガイドライン (GUIDELINE ON PROCEDURES FOR THE GRANTING OF A MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES, PURSUANT TO ARTICLE 14 (8) OF REGULATION (EC) NO 726/2004) が発行されている⁴⁴。

(4) イギリスに見る、未承認医薬品へのアクセス

欧州の Directive あるいは Regulation で定める販売承認の適応除外については、The Human Medicines Regulations 2012 の PART 10 Exceptions to requirement for marketing authorisation etc に 167. Supply to fulfil special patient needs 及び 171. Exempt advanced therapy medicinal products として規定されている。Regulation (EC) No 726/2004 の Article 83 の compassionate use に関しては、英国内法の整備を必要としないので、46. Requirement for authorisation の(7)に本 Regulation は Article 83 の支配下にあるとの記載があるのみである。

1. Specials

DIRECTIVE 2001/83/EC の Article 5 に基づくもので、善意の自発的な指示があり、英国で登録された医師又は歯科医師の要求に基づき調剤された製品で、個々の患者の自己責任の下、使用される場合を Specials と称している。英国内で 'specials' が製造される場合は、製造者は MHRA の発行する manufacturer's (specials) licence が必要となる。広告をすることはならず、患者の必要を満たす承認された同等の製品がある場合は認められない。Guidance Note 14, The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients は現在、改定作業中である。

⁴⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf

2. Hospital Exemption

MHRA は、Directive 2001/83/EC の Article 3 (7)の定める ATMP の中央承認適用除外を”Hospital Exemption scheme”として The Medicines for Human Use (Advanced Therapy Medicinal Products and Miscellaneous Amendments) Regulations 2010 (2010年8月19日発効)をもって対応することとした。さらに2011年1月に以下のガイダンスを発行した。

GUIDANCE ON THE UK’S ARRANGEMENTS UNDER THE HOSPITAL EXEMPTION SCHEME

このガイダンスによると、Hospital Exemption の下で要求される品質標準として以下のものを挙げている。

- Good manufacturing practice (GMP) and quality
- Pharmacovigilance : どのような有害事象をも記録し、MHRA に推測される副作用を報告しなければならない。製造許可を発行する際には、リスク管理計画を要求する。
- Traceability : 法令に従い、組織細胞の提供者と受容者の両者の安全性追跡確認するシステムを確立しなければならない。

Regulation では要求されていないが、イギリスでは適用される（上乘せ）規定として以下の項目について説明している。

Labelling

Package leaflet requirements

Advertising

Ethical issues

このうち、Good manufacturing practice (GMP) and quality では、

「Regulation によると hospital exemption に基づく製造は加盟国の規制当局の承認を得る必要がある。イギリスでは製造者は MHRA から製造業者許可 (manufacturer’s license) を取得する必要がある。許可は現行の製造業者許可の取り決めに沿って、個別の製品ではなく特定のカテゴリー（遺伝子治療、体細胞治療、又は tissue engineered product）の ATMPs の製造を許可する。Hospital Exemption の下で製造・使用される ATMPs は GMP の原則に準拠しなければならない。さらに European Commission は ATMPs に特異的な GMP ガイドラインを発行することになっており、EU GMP の Annex 2 に掲載される予定で、現在、改定中である。MHRA は該当する製品の性質により適切に適用される GMP に適合しているかどうか査察を行う。査察はリスクベースで行われ、ハンプトン原則に合致する。」

とあり、Hospital Exemption による ATMPs の製造には、製造業者許可の取得と GMP 製造が求められる。

Non-routine の解釈

さらにこのガイダンスの Annex B には Guidance on “non-routine” が付属しており、hospital exemption の必須要件の一つである製造が non-routine であることに関して、何をもって non-routine であると解釈するかについて触れられている。

このガイダンスにおいて MHRA は「定常的 (routine) と非定常的 (non-routine) の境界を区別する単純な数式を提示するのは容易ではない」としながらも、routine/non-routine の区別にあたっては、

- 考慮の対象が同一の製品であるか
- 特定製品の製造のスケールと頻度が問題となるとしている。

考慮の対象が同一の製品であるか

- ・オペレーターが製品 X を製造しており、その頻度が増していた場合、製品 X が routine に製造されていたかどうかを決定するに当たり重要な判断基準になるが、そのことは同じオペレーターの製造する製品 Y がどうかであるかについては影響を及ぼさない
- ・旧製品の改良によりできた新製品が routine であるかどうかは、新製品の製造パターンのみにより判断し、旧製品がどうであったかは関係ない
- ・「同一の製品」の判断は、当該の ATMP の性質（作用機作、適応、投与方法、剤型）、最終製品の製造プロセス、中間体/開始材料により判断される
- ・「MHRA は意図する用途、製造プロセス、最終製品の体裁が同一である場合、全ての自家 ATMP は本質的に異なる製品であるとする意見には与さない」

との記載もある

特定製品の製造のスケールと頻度

- ・MHRA はオペレーターの製造する特定の製品の合計数、製造の規則性/頻度、製品の製造が確立するまでの期間を考慮する
- ・特定製品の製造スケール/頻度が最初のごく少量/ごく低頻度で開始されたが、製造 rate が一定期間の間で次第に増加したシナリオでは、1~3 年間で製造スケールと頻度が製造が routine になったかどうかを判断することが可能となる
- ・しかしながら、製造のごく少量に留まり、突発的（例えば、製造の間隔が数ヶ月）である場合、routine であるかどうかを判断するには、顕著により長い期間が必要である
- ・対照的に、大規模製造が立ち上がった場合、1 年以内で routine であると判断できるとしている

3. Compassionate Use

Compassionate use に関しては、特にガイダンスは存在しないが、Guidance Note 14 の改定に併せて規定されるのかもしれない。

Specials と Hospital Exemption の主要な相違点は以下の通りである。

1. Hospital Exemption 対応 ATMP は製造と使用が同一加盟国でなければならないが、Specials 対応 ATMP は英国内で製造されたものでも輸入されたものでも構わない。
2. Hospital Exemption 対応 ATMP は、専門的施術者(医師)によって行われるが、Specials 対応 ATMP は、医師、薬剤師、歯医者、そのほかの処方者によって処方することができる。
3. Hospital Exemption 対応 ATMP は、個人の処方箋に合致するようなカスタムメイドであり、その製造は非定常的であるが、Specials 対応 ATMP の場合は、薬学的に同等なものがなく、販売認可されている医薬品が利用できない場合に使用が許される
4. Hospital Exemption 対応 ATMP は、病院で使用されなければならないが、Specials 対応 ATMP にはそのような規定はない。

5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等

ICH は 2004 年に医薬品安全性情報監視 (Pharmacovigilance Planning ; PVP) に関するガイダンス ; ICH E2E) で最終合意に達した。ICH E2E の発表とほぼ同時に、EU は “GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE” を発表した。このガイドラインでは、ICH E2E でのリスク管理のコンセプトを踏襲しているが、それに加えて、潜在的なリスクを最小化するための方法についても言及している。

本ガイドラインのコンセプトは、Regulation 1235/2010 (Commission Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products) 及び Directive 2010/84 (Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use) 等で実効性を持つようになり、法的強制力をもって規制当局による監視が強化されるようになる。本法の執行に関して 2012 年 6 月に COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council が成立、2012 年 7 月 10 日より発効している。また pharmacovigilance に関連するガイダンス・ガイドライン群が公開されている⁴⁵。

ATMP の製品概要 (summary of product characteristics)、表示 (labelling)、添付文書 (package leaflet) の記載事項、承認後の要件として、有効性及び有害反応のフォローアップ、リスクマネジメント、トレーサビリティ等には既存の法令に加えて、上乘せ規制がある (REGULATION (EC) No 1394/2007 Article 10~15)。例えばトレーサビリティに関しては、ATMP の販売承認取得者は、個々の ATMP 及びその原料について採取から ATMP が使用される医療機関まで含めて追跡できるシステムを、医療機関等は患者と製品とを追跡できるシステムを構築しなければならないことが定められている。また ATMP がヒト組織・細胞を含む場合は、前述のトレーサビリティ・システムが、Directive 2004/23/EC 等の要件に合致したものでなければならないとされている。Article 14 に対応する ATMP 向けガイドラインとして、GUIDELINE ON SAFETY AND EFFICACY FOLLOW-UP - RISK MANAGEMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (EMA/149995/2008, 20 November 2008) がある。

第 3 節 公的機関による相談制度等

1. EMA

EMA は医薬を開発する企業に対して、Scientific Advice 又は Protocol Assistance を提供することができる。CHMP の設立した Scientific Advice Working Party (SAWP) が、現行の科学的知見に照らして、これら 2 つの助言に対応する。以下のガイダンスを元にまとめる。

European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance (21 May 2010)

45

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3

表 5-5 EMA による相談制度

打合せの種類	概要
Scientific Advice	医薬品の品質、安全性及び効能を実証するのに必要な様々な試験と治験の実行に関連して、品質（製造、化学、薬学及び生物学的試験）、非臨床（毒性及び薬理学的試験）及び臨床的側面に関する企業からの質問に対して、科学的な助言を与えるもの。製品のライフサイクルの全てのステージの製品が対象となる。科学的な問題に限定され、出された Scientific Advice には将来の販売承認申請に関する法的拘束力はない。
Protocol Assistance	Scientific Advice の一種で、European Commission による Orphan Drug 指定の決定を受けた後に、販売承認申請を提出する前に Protocol Assistance を要望できる。Orphan Drug の品質、安全性及び効能を実証するのに必要な様々な試験と治験の実行に関連して、品質（製造、化学、薬学及び生物学的試験）、非臨床（毒性及び薬理学的試験）及び臨床的側面に関する企業からの質問に対して、科学的な助言を与えるもの。Protocol Assistance 特異的な問題としては、希少疾患に対応した開発に関するもの、同一適応症で承認済みの似た Orphan Drug に対する臨床的な優位性の実証に関するもの、Significant Benefit の実証に関するものが考えられる。製品のライフサイクルの全てのステージの製品が対象となる。科学的な問題点に限定され、EMA からより得た Protocol Assistance には将来の販売承認申請に関する法的拘束力はない。

Scientific Advice と Protocol Assistance は、それぞれ REGULATION (EC) No 726/2004 の Article 57 及び REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products の Article 6 を法的根拠としている。

これまで CAT における ATMP に関する Scientific Advice の実施状況は以下のようになっているが、件数の品目毎の内訳は不詳である。

表 5-6 ATMP に関する Scientific Advice の実施状況

	2009	2010	2011	2012	2013	計
Discussed	25	30	36	31	2	124
Written comments to SAWP	17	15	8	1		41

(2013.01 の CAT meeting 時)

これら 2 つの助言は米国 FDA と並行して得ることもできる（PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE プログラム）。投入可能な資源の点から、腫瘍、ワクチン、オーファン医薬、小児医薬、ナノテクノロジー、Advanced Therapies、ファーマコゲノミクス、血液製品領域が parallel scientific advice の対象で、開発ガイドラインの存在しない、あるいはガイドラインは存在しても EMA と FDA とで顕著な違いがある適応症に対する重要又は画期的な医薬品（米国で“fast track”指定を受けるような製品）、さらに重要な臨床安全性、動物毒性、特異的な製造に関する問題のある製品も対象となりうる。

関連するガイダンス等

GENERAL PRINCIPLES: EMEA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (22 July 2009)

医薬品の承認等で EMA に支払うべき各種手数料は COUNCIL REGULATION (EC) No 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products に規定されている（金額等の変更は本 Regulation の修正により対応）。またその施行規則として Rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 297/95 on fees payable to the European Medicines Agency and other measures (22 March 2012) が発行され、Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency (28 March 2012) に基づき、新料金が 2012 年 4 月 1 日より適用されている。

表 5-7 Scientific Advice 又は Protocol assistance に関する基本料金

Scientific Advice	概要
基本料 (Level III)	80 300 EURO <ul style="list-style-type: none"> Quality, and safety and clinical development、又は quality and clinical development、又は safety and clinical development、又は qualification advice に関する initial requests
	40 100 EURO <ul style="list-style-type: none"> Quality, and safety and clinical development、又は quality and clinical development、又は safety and clinical development、又は qualification advice に関する follow-up requests
基本料 (Level II)	60 200 EURO <ul style="list-style-type: none"> clinical development、又は quality and safety development、又は quality and bioequivalence studies for generic medicinal products に関する initial requests
基本料 (Level II) 続き	30 100 EURO <ul style="list-style-type: none"> clinical development、又は quality and safety development、又は quality and bioequivalence studies for generic medicinal products に関する follow-up requests
基本料 (Level I)	40 100 EURO <ul style="list-style-type: none"> quality development、又は safety development、又は bioequivalence studies for generic medicinal products に関する initial requests
	20 100 EURO <ul style="list-style-type: none"> quality development、又は safety development、又は bioequivalence studies for generic medicinal products に関する follow-up requests

1. Quality development: 化学的、薬剤及び生物学的試験
2. Safety development: 毒性及び薬理学的試験
3. Clinical development: 患者あるいは非患者ボランティアからなるヒト被験者において行う研究で、製品の効能及び安全性を決定するためにデザインした臨床薬理学的試験を含む
4. Initial request: 承認の前又は後に行われる、申請の提出に関連して導入された scientific advice あるいは protocol assistance に関する最初の要望
5. Follow-up to initial request: 最初の要望と同じ適応と領域 (quality, safety and/or clinical development) に関するそれに続く要望
6. Qualification advice: 研究開発に関して提案した手法の特定の使用が受け入れられるかどうかに関する、提出したデータの評価に基づく助言

表 5-8 Scientific Advice に関する減免措置

対象	要件	概要
Scientific advice	Micro, small or medium-sized enterprise (SMEs)	<ul style="list-style-type: none"> 非 orphan medicinal products であれば 90%減額 orphan medicinal products 指定があれば 100%減額
Protocol assistance	Orphan medicinal products	<ul style="list-style-type: none"> SMEs 以外是非小児用医薬であれば 75%減額、小児用医薬であれば 100%減額 SMEs であれば 100%減額
Scientific advice	小児用医薬	<ul style="list-style-type: none"> 100%減額
Scientific advice	ATMP	<ul style="list-style-type: none"> SMEs であれば 90%減額 SMEs 以外は 65%減額

micro, small and medium-sized enterprises (SMEs): 従業員 250 名未満かつ年間売上高が EUR 50 million を超えない、及び/又は年間貸借対照表合計が EUR 43 million を超えないもの

COMMISSION RECOMMENDATION of 6 May 2003 concerning the definition of micro, small and medium-sized enterprises (2003/361/EC)

小児: 0 歳~17 歳

これらの減免措置で複数が関係する場合は、もっとも有利な措置が適用され、加算的な減額はない。

減免措置の根拠法

- SMEs

COMMISSION REGULATION (EC) No 2049/2005 of 15 December 2005 laying down, pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, rules regarding the payment of fees to, and the receipt of administrative assistance from, the European Medicines Agency by micro, small and medium-sized enterprises

- Orphan Drug

REGULATION (EC) No 141/2000

- 小児領域

REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

- ATMP

REGULATION (EC) No 1394/2007

2. イギリス

MHRA も EMA と同様の Scientific Advice を開発者に対して提供している⁴⁶。Scientific Advice は、承認申請を行う前の開発のいかなる段階でも希望でき、あるいは pharmacovigilance、広告、ラベルと添付文書の変更、承認後の regulatory advice などについても相談することができる。相談は原則、対面で行われ、一回あたり 90 分未満、企業の質問に対する回答は 30 営業日以内に書面で送付される。Advice の不明点については、電話会議形式で対応を受けることができる（無料）。新たな疑問、開発が進み新たなデータが出た場合のフォローアップについては、第一回目の打ち合わせと同額が請求される。Scientific Advice に法的な拘束力はない。

手数料は、以下のとおりである。Scientific Advice に係わる手数料の減免に関しては、小児用医薬の場合、無料となる。

表 5-9 MHRA の Scientific Advice の手数料

Meetings	Fee £
Pre-application meetings	
Quality development only	2,378
Safety development only	2,378
Quality and safety development	3,308
Clinical development only	2,986
Quality and clinical development	3,917
Safety and clinical development	3,917
Quality, safety and clinical development	4,849
Discussion on development of paediatric forms and uses meeting criteria for waiver set down in schedule 5 paragraph 10 of SI 2008 No 552	No fee
Pre-consultation application meetings on devices incorporating an ancillary medicinal substance*	
Quality development only	832
Safety development only	832
Quality and safety development	1,054
Clinical development only	1,054

46

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Informationforlicenceapplicants/Otherusefulservicesandinformation/Scientificadviceforlicenceapplicants/CON009534>

Meetings	Fee £
Quality and clinical development	1,443
Safety and clinical development	1,443
Quality, safety and clinical development	1,831
Company discussion meetings	4,810
Pharmacovigilance advice meetings	
Standard meeting	3,309
Major meeting	3,917
Post-authorisation regulatory advice meetings	2,986
Advertising advice	2,378
Advice on labels and leaflets	2,378
Reclassification advice meetings	
P to GSL switch	2,986
POM to P switch	3,917

*Scientific advice on the medicinal substance aspects of the device product.

1£ = ¥125 換算で、最も高くて 60 万円前後であるので、EMA よりもかなり安い。EMA で減免措置を活用した場合でも、MHRA の方が若干安くなっている。

3. ドイツ

ドイツ PEI では、ATMP の開発に関する窓口として Innovation Office を設け一元的に対応している⁴⁷。助言の対象としては、ATMP の開発における規制に関する問題（ATMP に相当するかの分類、申請手続き、規制・ガイドライン等）、scientific advice（開発のごく初期段階～臨床試験～中央承認・国内承認～承認後を問わず開発のどの段階にも対応）、EMA の SMEs 資格認定のための事前チェックなどがある。企業だけでなくアカデミアにも対応している。1 回の advice meeting は通常 2 時間以内で、手数料は以下のとおりである。

表 5-10 PEI の Scientific Advice の手数料

Meetings	Fee (EUR)
scientific comments on the manufacturing procedure, quality, efficacy, or safety of a medicinal product	260～22,000
independent scientific advice including preparatory and follow-up work	68/人/hr

1EURO = ¥100 換算で、¥26,000～¥2,200,000 と幅があるが、詳細に関する記載は見出せなかった。また、scientific advice に対する減免等に関する規定も見出せなかった。

4. フランス

フランス ANSM も、医薬品の開発に対して scientific advice を与えている⁴⁸。scientific advice は任意であり、企業も ANSM も選択の自由（advice を求めるか／求めないか、申請を受理するか／しないか）がある。Scientific advice は手数料無料で、先進医療、unmet medical needs、欧州の規制要件に慣れていない中小企業等が優先される。EMA の protocol assistance に相当するものも含まれる。Scientific advice は、開発のいかなる段階、販

47

http://www.pei.de/cIn_101/nn_247838/EN/information/license-applicants/innovation-office/innovation-office-atmp-node.html?__nnn=true

48 [http://ansm.sante.fr/Activites/Avis-scientifique-de-medicaments/Avis-scientifique-de-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Avis-scientifique-de-medicaments/Avis-scientifique-de-medicament/(offset)/0)

売承認取得後(適応追加等)でも求めることができるが、既に EMA から scientific advice を受けている、販売承認申請の評価中は受理されない。Meeting は 1 時間程度で別に最大 20 分のプレゼンが行われる。Meeting の実施回数は 6～8 回/月とのこと。

第 4 節 規制当局の審査体制

EMA の職員数は、Report on budgetary and financial management Financial year 2011、Decision on amending budget No 1-2012、Statement of revenue and expenditure of the European Medicines Agency for the financial year 2012 によると、以下のとおりである⁴⁹。実際の審査に当たっては、各国規制当局等の専門家を招くので、実際の「審査官」数は特定できない。

表 5-11 EMA の職員数

	2010 年	2011 年	2012 年
全体	656	689	737
Administrators	293	298	330
Assistants	253	254	260
Contract Agents	94	118	132
National experts on secondment	16	19	15

* : 2010 年、2011 年は 12 月末、2012 年は予算より

参考までにイギリス、ドイツ、フランスの規制当局の人員数を以下に示す。イギリス MHRA の職員数 (full time equivalent person) は、Annual Report and Accounts 2011/12⁵⁰によると、以下のとおりである。

表 5-12 MHRA の職員数

	2010/11	2011/12
全体	974(913)	911(867)
Chairman	1	1
Executive Directors	10(9)	10(9)
Senior Civil Servants	109(108)	109(109)
Other Civil Service staff	854(795)	791(748)

* : 2010/11 は 2010. 04. 01～2011. 03. 31、() 内は Permanently Employed の数

ドイツ PEI 資料によると、PEI は 700 名以上のスタッフを雇用し、うち 220 名前後が scientist とのことである⁵¹。

また、Indicateurs d'activité 2011 de l'Afssaps⁵²によると、ANSM の職員は 2011 年 12 月末時点で full time equivalent 換算で、1034 名 (うち 960 名が permanent staff、74 名が非 permanent staff 職員)。960 名の permanent staff 中、契約職員 (Personnels

49

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000158.jsp&mid=WC0b01ac058002933

7

50 <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/AnnualReports/index.htm>

51

http://www.pei.de/cIn_227/nn_162438/SharedDocs/Downloads/EN/institut/information-leaflet-paul-ehrlch-institut,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/information-leaflet-paul-ehrlch-institut.pdf

52 <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Qui-sommes-nous>

contractuels) が 821 名、Personnels fonctionnaires de laboratoire が 120 名、Pharmaciens inspecteurs de santé publique が 19 名である。960 名の permanent staff 中、女性が 681 名、男性が 279 名で助成が 71%を占めている。Personnels fonctionnaires de laboratoire の 120 名中、Laboratory scientific staff が 56 名、Laboratory technical staff が 43 名、Laboratory Assistants が 21 名とのことである。

第 5 節 医療保険制度等

欧州全体としての医療保険制度はないので、イギリス、ドイツ、フランスについてそれぞれ述べる。

1. イギリスの医療保険制度等

(1) 医療保障制度

1946 年制定の国民保健サービス法 (National Health Service Act of 1946) に基づく National Health Service 制度 (NHS 制度：保健省 Department of Health 管轄) が基本となっている。その特徴は保健医療サービスの提供は国の責任であり、財源の 8 割前後が税金 (一般財源) により賄われること、原則として全国民に無料で提供されることである。

NHS は全国民が原則無料であるが、生命に緊急性の無い慢性疾患などでは入院待ちに数ヶ月かかることが多く、また患者が病院の主治医を選択することは出来ない。民間の医療保険がそれらに対応しており、医療費の実費を支払う民間医療保険 (Private Medical Insurance)、NHS の給付対象とならないを医療サービスに対する支払いを補償する現金給付医療保険 (Health Cash Plan) に大別される。

この他、民間の医療保険に加入していない、あるいは NHS の利用を望まない者が、医療サービスを利用するための選択肢として、全額自己負担する自己支払い (Self-pay) も存在する。医療機関は、自己支払い患者向けに定額支払い方式を取り入れるなど便宜を図っているほか、病院を選定し、病院との割引交渉を行った上で、治療の手配を行うサービス会社も存在する。

(2) 薬価

イギリスでは先発医薬品と後発医薬品とでは価格決定システムが異なっている。先発医薬品の価格設定ルールとして Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) がある。国が NHS に対する製薬企業の利益率を規制することで、製薬企業は規制された利益の範囲内で自由な薬価設定が可能となり、その価格が NHS 価格として償還される仕組みとなっている。PPRS は NHS 制度における医薬品支出を抑制するとともに、製薬企業の研究開発を促進することを目的としており、保健省と Association of the British Pharmaceutical Industry (イギリス製薬産業協会；ABPI) の定期的な協議により原則 5 年ごとに見直される。現在は、2009 年 1 月から移行した PPRS 2009 が機能している。

現行の PPRS 2009 は、2013 年末に期限切れを迎えるが、新たな薬価決定システムとして value-based pricing が導入され、2014 年 1 月以降に承認される先発医薬品に適用されるこ

とになっている。

参考文献等

「医療制度の国際比較」財務総合政策研究所（平成 22 年 6 月）第 4 章 イギリスの医療制度（矢田晴那・平川伸一・大森真人）

損保ジャパン総研クォーターリー Vol. 56（2010. 11）イギリス民間医療保険市場の動向 久司敏史、田中健司、川端勇樹

医療分野におけるバリュー・ベイスド・プライシングとその可能性 佐藤智晶（2011. 10. 11）

http://pari.u-tokyo.ac.jp/policy/PI11_04_value_based.html

Equity and Excellence: Liberating NHS

Department of Health (July 2010)

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_117353

A new value-based approach to the pricing of branded medicines - a consultation

Department of Health (December 2010)

http://www.dh.gov.uk/en/Consultations/Liveconsultations/DH_122760

2. ドイツの医療保険制度等

（1）ドイツの医療保障制度

ドイツでは 2007 年の「公的医療保険競争強化法（GKV-WSG）」の成立により、全ての国民は 2009 年 1 月から公的医療保険あるいは民間医療保険のいずれかに加入する義務が生じ、国民皆保険となっている。2011 年の国勢調査では、調査対象者 8,058 万人のうち、公的医療保険の加入者が 88%、民間医療保険が 12%で、約 9 割が公的医療保険となっている。

公的医療保険の保険者である疾病金庫（Krankenkasse）には、歴史的な経緯から地区疾病金庫（地域を単位として構成）、企業疾病金庫（従業員 1,000 名以上規模の企業単位で構成）、同業者疾病金庫（手工業者など）、農業者疾病金庫、代替金庫（ホワイトカラーを中心に前記の疾病金庫に加入せずに選択により加入できる）など複数の受け皿がある。疾病金庫総数は 146（2012 年 1 月）で、金庫ごとの団体数と被保険者数は、地区疾病金庫（12 団体、約 2,543 万人）、企業疾病金庫（112 団体、約 1,140 万人）、同業者疾病金庫（6 団体、約 451 万人）、農業者疾病金庫（9 団体、約 81 万人）、代替金庫（6 団体、約 2,598 万人）となっている。

従来、医療保険の保険料率は各疾病金庫が独自に決定していたが、2009 年 1 月からは全国一律の「統一保険料率（Einheitlicher Beitragsatz）」が導入された。同じく 2009 年 1 月に連邦保険庁に「医療基金（Gesundheitfond）」が創設され、被保険者から徴収した保険料と連邦政府からの補助金を一括管理し、「罹病率を加味したリスク構造調整（Morbiditäts-Risikostrukturausgleich ; Morbi-RSA）」を経た交付金（Zuweisung）が各疾病金庫に配分される。

社会法典（Sozialgesetzbuch : SGB）第 5 編第 5 条に、公的医療保険への加入を強制される対象が、同 6 条に強制加入を免除される範囲が規定されている。免除されるものは、民間の医療保険に加入（約 939 万人）あるいは公的医療保険に任意加入（一定の要件あり、約 497 万人）することになる。免除されるのは、年間の労働報酬が限度（2012 年で 50,850 ユーロ／年）を超える高所得者、官吏・裁判官・職業軍人など傷病時に俸給の支払い継続

と医療費助成が受けられるもの等となっている。

民間医療保険は「完全医療保険」で終身払込み、終身保障、保険料は年齢、性別等によって決まる、平準保険料で将来給付に必要となる原資を比較的若いうちに準備金として積み立てて、高齢になってそれを取り崩す積立方式となっている。この他にも、入院時に日額を給付する「入院日額給付保険」や、所得補償等を目的とした「疾病日額給付保険」等の補足的医療保険が販売されている。

(2) 薬価制度

ドイツにおける処方箋義務医薬品の販売価格は、製薬企業の判断に基づき設定される自由価格が原則となっている。疾病金庫による償還の対象となる薬剤費は薬局販売価格に相当する額となる。製薬企業による販売価格の設定に特定の方式はないが、国内外の既存の同類・同効の医薬品の価格との比較において、有効性・安全性などを勘案して行われる。

参考文献

「医療制度の国際比較」財務総合政策研究所（平成 22 年 6 月）第 1 章 ドイツの医療制度（菅和志・加藤千鶴）

健保連海外医療保障 No. 85（2010 年 3 月）ドイツ 医療保険における競争強化と保険者機能の変化 土田武史

健保連海外医療保障 No. 95（2012 年 9 月）ドイツにおける医療保障制度の人的適用範囲 田中耕太郎

3. フランスの医療保険制度等

(1) フランスの医療保険制度

フランスの公的医療保険は職業別に発展してきた経緯により、公的医療保険の受給資格のない者が無保険者となっていたが、2000 年 1 月に施行された普遍的疾病給付法（La couverture maladie universelle）により、これらの人々は自動的に一般制度に加入できることとし、日本と類似の国民皆保険となっている。医療保険制度は以下の 4 つに大別され、各制度に設けられた疾病金庫（Caisse）が管理運営を行っている。財源は制度開始当初は社会保険料のみであったが、高齢化による医療費の増大等に対応するため徐々に租税代替化が進められ、現在では税が 5 割近くに達している。

表 5-13 フランスの医療保険制度

制度	対象者	概要等
一般制度 (regimes general)	民間商工業の被用者	国民の約 90%が該当、全国被用者疾病保険金庫(Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salaries; CNAMTS)の元に、医療、老齢、家族の独立した 3 部門と保険料徴収部門が置かれている。医療部門は 5 つの保険(疾病保険、労災保険、妊産婦保険、障害保険、死亡保険)を管理運営する
自営業者保険制度 (Regimes non salaries)	自営業者	全国自営業者医療保険金庫 (Caisse nationale de l'assurance maladie et maternite des travailleurs non salaries)
特別制度 (regimes speciaux)	公務員、 国鉄・公社職員	
農業社会共済制度 (regimes agricoles)	農業従事者	農業社会共済組合(La Mutualite sociale agricole)

公的医療保険の給付は、入院医療費、外来医療費、薬剤費等の医療サービスが対象とな

り、医療サービスや疾病の種類によって給付の割合が異なる。一般制度の場合、入院医療費は 80%、開業医による一般的な医療行為は 70%、一般の薬剤は 65%、胃薬など医学的な貢献度が低いとみなされる薬剤は 35%などとなっており、これ以外の部分が患者の自己負担となる。公的医療保険で給付されない自己負担分の医療費、差額ベッド代、私費診療の医療費など、公的医療保険の給付を超える医療費をカバーするのが任意加入の「補足医療保険」で、労働協約に基づき労働者が団体加入する相互扶助組織 (prevoyance)、原則として個人的に加入する共済組合 (mutualite)、民間保険会社が提供するものがある。これらの補足給付組織の充実により、家計が実際に負担する医療費は 10%に満たないとのことである。

さらに何らかの理由で公的医療保険に加入していない者、あるいは公的医療保険に加入していても民間の補完的医療保険に加入できない者に対して、ほぼ無料で医療を提供しようとする制度 (普遍的医療保険制度) がある。

(2) 薬価の決定制度

保険償還の対象となる医薬品は政令 (Ordonnance 86-1243、1986. 12. 01 付け) により価格統制品目に指定されている。製薬産業に対する合理的な収益の保証、公的医療保険制度の薬剤費の抑制を基本として医療用品経済委員会 (CEPS ; Le Comité économique des produits de santé) が保健省の方針に沿って製薬企業と交渉し小売価格 (販売上限価格) を決定する (公衆衛生法典 L5123-1 条)。

医薬品が保険償還の対象となるには市中薬局で調剤交付される医薬品については保険償還医薬品リスト (Liste des specialities pharmaceutiques remboursables aux assures sociaux)、病院その他の医療施設で調剤される医薬品については医療施設等での使用人か医薬品リスト (Liste des specialities agrees aux collectivites) に登録・収載されることが必要で、製薬企業は登録・収載申請書を高等保健衛生機構 (HAS ; Haute Autorite de Sante) の透明性委員会 (CT ; La Commision de la transparence) に提出、CT 委員会で医療上の有用性 (SMR ; Service Medical Rendu) 及び既存の医薬と比較した医療上有用性の改善度 (ASMR ; Amelioration Service Medical Rendu) を基準に科学的な評価を行う。SMR の評価結果 (レベル) を基に全国疾病金庫連合会 (UNCAM ; Union National des Caisses d' Assurance Maladie) が償還率を決定し、ASMR の評価レベル及び製薬企業が提出する発売後 3 年間の販売予想量・予想金額等を参考に CEPS が医薬品小売価格 (販売上限価格) を決定する。リストの登録・収載されると官報に告示される。

一般制度では償還率は 100% (代替薬がない、高額医薬品、抗癌剤、抗 HIV 薬、成長ホルモン、血液製剤などごく一部に限定)、65% (ほとんどの重症疾患用医薬品)、35%となっている。

先発医薬品の価格決定基準は社会保障法典 L162-16-4 条に「医薬品の価格は主として当該医薬品によりもたらされる医療上の有用性の向上、同種同効品の価格、販売数量 (予測又は実績)、使用状況 (予測又は実績) を勘案して決定される」と規定されている。

製薬企業がリスト登録・収載申請を行い CEPS が価格を決定するまでの期間は最長 180 日、CT 委員会の評価が決定してから 75 日を超えないと定められているが、革新的新薬で早い上市が求められている場合、社会保障法典 L162-17-6 条の規定により、「価格寄託」制度 (Depot de prix) の適用が受けられる。製薬企業の申請価格が参照する欧州 4ヶ国 (イギリス、ドイツ、イタリア、スペイン) における価格と整合性があり、販売数量が予測を超過した場合には割戻しを行うという条件で、CEPS の要請した場合、使用実態調査を行うことを条件に、CEPS は申請書受理後 15 日以内に疑義を発しない限り製薬企業の申請価格が認められ 48 時間以内に官報に告示される。

医薬品支出の抑制に関しては、疾病保険全国支出目標 (ONDAM ; Objectif national des dépenses d'assurance maladie) が定められる。

参考文献

「医療制度の国際比較」財務総合政策研究所 (平成 22 年 6 月) 第 2 章 フランスの医療制度 (平川伸一・龍岡資隆)

健保連海外医療保障 No. 85 (2010 年 3 月) フランスにおける医療保険者の役割 加藤智章

健保連海外医療保障 No. 95 (2012 年 9 月) フランスにおける医療保険制度の人的適用範囲 柴田洋二郎

第 6 節 学会・産業界等の支援体制

1. 欧州レベルの支援

欧州域全体としての、幹細胞・再生医療研究の支援としては、科学分野の研究開発への財政的支援制度である Framework Programme が設定されており、2007 年 1 月に第 7 次計画 (Seventh Framework Programme ; FP7、2007-2013 年、7 か年) が開始されている。その中で、民間企業の加わった複数の幹細胞・再生医療関連のプロジェクトが実施されている。

臨床試験、特に複数の国をまたがる臨床試験の円滑な推進のために FP6 の支援を受け、非営利の European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) が 2004 年に組織化された⁵³。ECRIN では FP7 の支援も受け、臨床試験のカテゴリー、疾患領域を問わず、臨床試験の治験責任者／スポンサーに対して、多国臨床試験の準備と実施に資する情報、コンサルティング、サービスを提供している。ECRIN には 21 か国の国ごとのハブ機関と、12 の大学・機関が参加している。

2. 各国レベルでの支援

(1) イギリス

イギリスの 4 つの Research Councils (Medical Research Council、Engineering and Physical Sciences Research Council、Biotechnology and Biological Sciences Research Council、Economic and Social Research Council) と Technology Strategy Board は 2012 年 3 月 28 日、英国の再生医療研究のロードマップ (A Strategy for UK Regenerative Medicine) を発表し、イギリスが今後 5 年間、再生医療において世界のトップにあり続けるためのトランスレーショナル・サイエンスへの £75m (約 94 億円) の投資を含む戦略を明らかにした。産官学の連携を目指す Technology Strategy Board の Cell Therapy

53 <http://www.ecrin.org/>

Catapult 事業 (£50m)⁵⁴、再生医療のトランスレーションに資する技術課題の克服に投資を行う UK Regenerative Medicine Platform (£25m)⁵⁵が主体となっている。UK Regenerative Medicine Platform が初期のトランスレーション、Cell Therapy Catapult が製品開発後期と臨床への結びつけという分担になっている。

イギリスにおける臨床試験の公的な支援組織としては、イギリスの臨床研究環境を革新するために 2004 年に設立された UK Clinical Research Collaboration (UKCRC) が挙げられる⁵⁶。UKCRC は、NHS、研究助成機関 (Wellcome Trust、MRC、Cancer Research Uk 等)、産業界 (Association of the British Pharmaceutical Industry、BioIndustry Association 等)、規制当局 (Department of Health、MHRA 等)、Royal Colleges、患者グループ、アカデミアの連携により 2004 年に発足した組織である。

イギリスでは 4 地域毎の臨床研究ネットワークが組織化されている。

イングランド: National Institute for Health Research (NIHR) Clinical Research Network (CRN)

スコットランド: Scottish Clinical Research Networks

ウェールズ: CRC Cymru Research Networks

北アイルランド: Northern Ireland Clinical Research Network

これら 4 つが経験を共有し、臨床試験の質の維持・向上を図るための組織として Clinical Research Network がある。このネットワークは、公的資金による臨床試験だけでなく、民間企業による商業目的の臨床試験も利用可能となっている。

(2) ドイツ

ドイツにはドイツ教育研究省 (BMBF: Bundesministerium fuer Bildung und Forschung) 及びドイツ研究振興協会 (DFG: Deutsch Forschungsgemeinschaft) の支援を受けた再生医療実用化推進のための研究センターが 5 つ設けられている。

- Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT) , Berlin⁵⁷
- DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD) , Dresden⁵⁸
- Center for Regenerative Medicine (REBIRTH) , Hannover⁵⁹
- Translational Centre for Regenerative Medicine (TRM) , Leipzig⁶⁰
- Reference and Translation Center for Cardiac Stem Cell Therapy (RTC) , Rostock⁶¹

54 <https://catapult.innovateuk.org/cell-therapy>

55 <http://www.bbsrc.ac.uk/funding/opportunities/2012/2012-regenerative-medicine.aspx>

56 <http://www.ukcrc.org/>

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Corporate/AnnualReports/index.htm>

57 <http://bcrt.charite.de/>

58 <http://www.crt-dresden.de/>

59 <http://www.rebirth-hannover.de/>

60 <http://www.trm.uni-leipzig.de/en/home/r-home.html>

61 http://www.cardiac-stemcell-therapy.com/index_en.php

これらの機関及び各州のネットワーク、センター、クラスター、企業が参画して、2007年10月に Regenerative Medicine Initiative Germany が組織化された⁶²。この Initiative では、ドイツを再生医療のトランスレーションの拠点とすること、再生医療におけるドイツの国内／国際レベルでのプレゼンスを高めること等を目的として、ネットワークの協調と調整、研究推進のためのコンサルティング支援、若手研究者のトレーニング・育成、宣伝、規制・管理・技術・倫理面での支援とカウンセリング、基礎研究成果の臨床応用・製品化へのトランスレーション推進が行われている。

ドイツでは大学での臨床試験の支援と質の高い臨床試験の促進のために教育・研究省の資金の下、Koordinierungszentren für Klinische Studien (Coordination Center for Clinical Studies:KKS) と Zentren für klinische Studien (Center for Clinical Studies: ZKS) が設置されている。PPS と ZKS は、設置された大学自体の臨床研究の促進を図るとともに、当該機関で外部からの依頼で行われる臨床試験の窓口ともなっている。

アカデミア、企業が行う臨床試験に対して、全国レベルで支援を提供することを目的に、これらの KKS、ZKS のコンソーシアムとして Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS ネットワーク) が組織された (事務局は University Hospital of Cologne のキャンパスに設置)⁶³。KKS ネットワーク全体の職員数は約 500 名で、18 の KKS、ZKS が参加している。KKS ネットワークでは、①トレーニングと継続的な教育、②データ管理と生体認証、③品質管理、④治験施設支援の 4 つの課題別に専門グループを立ち上げ、検討を行っている。

(3) フランス

フランスにおける臨床試験機関の質を高め、産業界の行う臨床試験を支援する試みとして、2007年3月に Groupement d'intérêt public Centre national de gestion des essais de produits de santé (GIP CeNGEPS: Public Interest Group-National Centre for the Management of Health Product Trials) が設立された⁶⁴。2011年より第二期 (2011/2015) に入っている。GIP CeNGEPS には、大学病院など 7 つの地域の臨床試験機関のネットワークである (Délégations Inter-régionales à la Recherche Clinique (DIRC : Inter-regional delegations in Clinical Research)、Inserm からなる公的機関とフランスの製薬企業団体 Leem から構成され、ANSM、Fédération hospitalière de France (FHF: Hospital Federation of France)、Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC : National Federation of French Cancer Centres)、Conférence des présidents d'université (CPU: French Association of University Presidents Group for Research) が提携している。

GIP CeNGEPS の使命は、産業界の行う臨床試験に関して、セットアップの加速化、臨床

62 <http://www.rmig.org/welcome>

63 <http://www.kks-netzwerk.de/>

64 <http://www.cengeps.fr/>

試験参加者の増加、より迅速な臨床試験の完了を目指すことにあり、原資は製薬企業の支払う税金（毎年約 1000 万ユーロ）にある。7つの DIRC がコンタクトポイントとして、産業界のスポンサーを支援する他、疾患ごとの 19 の拠点・専門家ネットワークの支援、約 160 名の Clinical Trial Technician を含む 200 のポストの雇用に資金を提供している。さらに、最高レベルの臨床試験環境を有する 80 のセンターのマニュアル等をデータベース化・標準化するとともに、臨床研究者向け及び患者や健常人ボランティア向けのウェブサイトを開設している。

第6章 中国

第1節 再生医療製品の規制制度の概要

1. 医薬品に関わる法体系の概要

1998年に衛生部の薬政管理局と中医医薬管理局が衛生部管轄外の国家医薬管理局に統合されて国家薬品监督管理局(SDA)が設立され、2003.04.07から食品の監視・監督業務が加わり国家食品薬品监督管理局(SFDA)となった。中国においてはこのSFDAが、医薬品と医薬関連事業の許認可を司っている。SFDAの下に、31の省(省、直轄市、自治区)レベルのFDA(Provincial FDA; PFDA)が存在する。PFDAは国内で開発された医薬の申請(臨床試験、販売承認)の提出先であるとともに書式等のチェック、サイトの査察等を行う。輸入医薬の場合は、SFDAに直接申請する。審査(臨床試験、販売承認)における技術的な評価はSFDAのCenter for Drug Evaluation(CDE)が行い、最終的な審査の承認の可否の決定はDepartment of Drug Registrationが行う。

薬事規制の中心となる法律は、「薬品管理法(主席令第45号:2001.02.28公布、2001.12.01施行、Drug Administration Law)」及び「薬品管理法实施条例(国务院令第360号:2002.08.04公布、2002.09.15施行、Regulations for Implementation of the Drug Administration law)」である。

「薬品管理法」は1985.07施行の前「薬品管理法」をより近代的に改定したもので、医薬品の管理・監督の強化を図られている。具体的には医薬品の製造・販売・流通の厳格管理(GMPの遵守)、医薬品研究開発・臨床試験の厳格化(GLP、GCPの遵守)、医薬品の品質の厳格化(GMPの厳格化)、薬価の管理強化(薬価の適正化)などが強化されている。

「薬品管理法实施条例」は、薬品管理法の補足となるもので薬品管理監督部門の職責の明確化、審査プロセスの期限の確定、WTO原則との整合性を図るものとなっている。具体的には、新薬の概念及びその監査期間(新薬の概念対象の限定・縮小等)、医薬品の委託生産(受託企業の資格規定、委託禁止医薬の明確化)、薬価(医薬品販売時の定価原則確定)などの内容が含まれている。

この他、「薬品管理法」及び「薬品管理法实施条例」に基づき、薬物に関する臨床試験の実施、医薬品の製造及び輸入申請、また医薬品の承認審査・登録検査・監督管理に適用される規則として、「薬品登録管理弁法(局令第17号)」が2005.05.01から施行された。局令第17号は改正・廃止され、現在は「薬品登録管理弁法(局令第28号:2007.07.10日公布、Provisions for Drug Registration)」が2007.10.01日より施行されている。

2. 再生医療製品の法的な取り扱い

衛生部(日本の厚労省に相当)は、先端医療技術の臨床応用の管理を強化し、医療の質の向上と安全性の保護につなげるべく、2009年3月2日、「医療技術臨床応用管理方法的通知(衛医政発[2009]18号)」を発行し、5月1日より施行された。同通知では「医療技術」を以下の3つに分類している(第7条)。

第一類：安全性と有効性が適切であり、医療機関がその通常の管理において、当該技術の安全性と有効性を臨床中に確保できるもの。

第二類：安全性と有効性が適切であるが、一定の倫理的問題あるいは比較的风险が高く、衛生行政部門が管理制御にあたらなければならないもの。

第三類：以下のいずれかに該当し、衛生行政部門が厳格な管理制御にあたらなければならないもの。

- (一) 重大な倫理的問題を含む
- (二) 高リスク
- (三) 安全性と有効性を標準的な臨床研究によりさらに検証する必要がある
- (四) 希少な資源を使用する必要がある
- (五) 衛生部の規定する、特別な管理を要する医療技術

第三類医療技術に関しては、本通知の付則に、別途、リストが記載されている。自家幹細胞治療技術、同種幹細胞治療技術、組織・細胞移植治療技術は第三類に分類されている（次表参照）。第三類医療技術の臨床応用の管理は衛生部が責任を負う（第8条）こととなっている。また第二類は省レベル（第9条）で、第一類は医療機関（第10条）が管理する。

表 6-1 第三類医療技術の概要

リスト	概要
一	重大な倫理問題を有し、安全性と有効性を標準的な臨床研究によりさらに検証する必要があるもの 例：クローン治療技術、自家幹細胞及び免疫細胞治療技術、遺伝子治療技術、中枢系神経外科治療、定位固定手術精神科治療技術、同種幹細胞治療技術、癌ワクチン治療技術
二	重大な倫理問題を有するが、安全性と有効性が適切であるもの 例：同種器官移植技術、性転換手術等
三	高リスクで安全性、有効性をさらに検証する必要がある、あるいは安全性と有効性が適切であるもの 例：粒子発生装置／その他の大型機器を用いる損傷治療技術、放射性粒子注入治療技術、腫瘍熱治療技術、腫瘍冷凍治療技術、組織・細胞移植治療技術、人工心臓埋め込み手術治療技術、人工知能補助診断治療技術等
四	特別な管理が必要なもの 例：遺伝子チップ診断／治療技術、骨延長手術治療技術、異種器官移植技術等

第2節 承認までのプロセス

1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等

非臨床安全性評価試験を実施する機関は、GLP に準拠しなければならないことが、それぞれ薬品管理法第30条、薬品管理法実施条例第28条に、医薬品の前臨床試験は関連する規定に従って実施しなければならないが、そのうち安全性評価に関わる研究はGLPを遵守しなければならないことが薬品登録管理弁法第22条に規定されている。

2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規制

中国での臨床試験の実施に関して、臨床試験実施機関はGCPを遵守しなければならないことが、それぞれ薬品管理法30条、薬品管理法実施条例第28条に規定されている。また薬品登録管理弁法では、薬物の臨床試験がSFDAの認可を取得しかつGCPに基づいて実施さ

れねばならないこと（第30条）、新薬登録申請には臨床試験の実施が前提条件となっている（第31条）。

GCPについては、「薬品臨床試験管理規範（局令第13号：1999年9月1日公布）」が同日施行された。局令13号は、「薬物臨床試験品質管理規範（局令3号：2003年8月6日公布、2003年9月1日施行）」に置き換えられている。

臨床試験の認可取得後、申請者は治験実施資格を有する機関から治験実施施設を選定し（薬品登録管理弁法第34条）、被験薬はGMP適合設備でGMP要件に則り製造されたものではなければならない（同第35条）。

（2）再生医療に特化した規制

「医療技術臨床応用管理方法」的通知（衛医政発[2009]18号）で規定された第三類医療技術に関しては、本通知の付則に、別途、リストが記載されている。自家幹細胞治療技術、同種幹細胞治療技術、組織・細胞移植治療技術は第三類に分類されている。

以下、同通知における再生医療に関連する重要条項を抽出する。再生医療製品の臨床試験は、衛生部による安全性・有効性等の審査を受けなければならない、臨床試験実施機関は技術審査機関による臨床試験実施能力技術審査を受けなければならない。

第14条：第三類医療技術を初めて臨床応用する前には、衛生部による臨床試験の安全性・有効性、論証及び倫理審査を経なければならない。

第15条：第三類医療技術は臨床応用前に、第三者技術審査制度が適用される。

第16条：衛生部が指定あるいは組織した機関・組織（技術審査機関）が、第三類医療技術の臨床応用実施能力技術審査を行う、衛生部は省の衛生行政部門組織に指定した第三類医療技術の臨床応用実施能力技術審査を委託することができる。

第19条：技術審査機関の構成員は、医学、法学、倫理学、管理学等の専門家（3年以上の経験が必要）から構成される。

第21条：医療機関は第三類医療技術の臨床応用前に、技術審査機関に対して臨床応用実施能力技術審査を申請しなければならない。

第22条：臨床応用実施能力技術審査を申請する機関は、実施能力調査報告書を提出しなければならない。

第57条：本通知の施行前に第三類医療技術を臨床応用している医療機関は、本通知施行後6か月以内に、臨床応用実施能力技術審査を申請しなければならない。申請が6か月以内になされなかった場合、あるいは衛生行政部門が診療科目として当該医療技術の登録を認めなかった場合は、当該第三類医療技術の臨床応用を一律に停止する。

第58条：異種幹細胞治療、異種遺伝子治療技術、ヒト体細胞クローニング技術等の医療技術は当面、臨床使用を行わない。

また衛生部は、幹細胞治療技術の健全な発展と、幹細胞臨床試験・応用を規制するために、国家食品薬品监督管理局とともに、1年をかけて幹細胞臨床試験・応用の検証作業を実施するという通知（2012年12月16日付、衛辦科教函[2011]1177号）を発した。この通知の中で、全国の幹細胞臨床試験・応用を行っているあらゆるレベルの機関に対して、薬物臨床試験品質管理規範、医療技術臨床応用管理方法に準拠した形で実施されているかどうかを調査・是正し報告するように求め、衛生部及び国家食品薬品监督管理局の承認を得ていないものは中止させるとともに、2012年7月1日まで、新たな臨床試験承認の申請を受理しないと通知した。

3. 製造に関する規制・ガイドライン等

医薬品の製造に関しては GMP の遵守が必要であることが、薬品管理法第 9 条及び薬品管理法実施条例第 5 条に規定されている。また薬品登録管理弁法第 35 条には、臨床試験に用いる医薬は GMP に適合した施設で、GMP の要件を満たしたプロセスにより製造されなければならないことが規定されている。GMP については 2010 年に改正が行われ（衛生部 Decree No. 79）、2011 年 3 月 1 日より発効している。

4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等

医薬品の製造販売には中国薬品管理法に従い生産許可証が必要であるが、製品の供給体制により GMP 登録認証等、その他の認証取得が必要となる。

通常の承認審査によらない「特殊な承認審査」に関する規定が、薬品登録管理弁法 45 条に規定されている。対象は、

1. 中国国内でこれまで市販されたことのない、植物、動物、鉱物等の物質から有効成分及びその製剤、ならびに新規に発見された原薬及びその製剤
2. 国の内外を問わずこれまでに販売承認を取得したことがない化合物医薬品原料及びその製剤、ならびに生物学的製剤
3. AIDS、悪性腫瘍、希少疾患の治療薬で、顕著な臨床的有用性を有する新薬
4. 有効な治療法が存在しない疾患の治療薬

となっている。特殊な審査の申請に対して、SFDA の Center for Drug Evaluation は専門家委員会を設置して検討を行い、特殊審査を行うかどうか決定する。

特殊な承認審査の具体的な手順に関しては、Special Review and Approval Procedure for Drug Registration (Decree No. 21、2005. 11. 18)が発行されている。2009 年 1 月にも「新薬注册特殊审批管理规定」に関する通知（国食药监注[2009]17 号）が出されているが、これとの関係は不明である。

5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等

SFDA は公衆衛生を守る必要性に基づき、製造承認を行った新薬に対してモニタリング期間を設けることができること、モニタリング期間は新薬の承認申請日から最長でも 5 年を越えないことが薬品登録管理弁法第 66 条に規定されている。また第 68 条に新薬の品質上の問題、重篤もしくは予測できない副作用の発現の報告が規定されている。

第 3 節 公的機関による相談制度等

SFDA の CDE では、pre-IND、end-of-phase 2、pre-NDA 等の相談を受け付けている。申請者側が申し込むものであるが、new chemical entity 医薬を中心に技術的な問題に関して、CDE の方からスポンサー側を呼び出して meeting を行う場合もある。相談の料金は、無料のようである。

第 4 節 規制当局の審査体制

SFDA のホームページ（英語版）からは審査に関わる人員等に関する情報は見いだせなかったが、下記の参考資料の中に審査官数として「120 名（2008 年）」との記載があった。

第1節から第4節の参考資料

高野哲臣（アステラス製薬）、“Clinical Trial Application and Consultation Systems in East Asia with Expected Improvements in China and Japan from an Industry Point of View” (2nd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on IND, Pre-Consultation, GMP and DMF System, Beijing, 2011.03.29)

S. Wen Chang (Bristol-Meyers Squibb), China Clinical Trial Application and Consultation System – an Industry Aspect (2nd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on IND, Pre-Consultation, GMP and DMF System, Beijing, 2011.03.29)

Chen Xiaoyuan (Center for Drug Evaluation, SFDA), IND Review Process and Consulting System in China (2nd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on IND, Pre-Consultation, GMP and DMF System, Beijing, 2011.03.29)

Wang Zhexiong (SFDA), The Implementation Status and Schedule of China Drug GMP Supervision (2nd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on IND, Pre-Consultation, GMP and DMF System, Beijing, 2011.03.29)

Wang Tao (Center for Drug Evaluation, SFDA), SFDA’s Perspective of Medical Review for Drug Registration, (3rd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on Current Status of Global Clinical Trials, Utilization of Clinical Data and Clinical Trial Consultation System, Beijing, 2012.03.22)

第5節 医療保険制度等

1. 医療保険制度

中国の医療制度は、中華人民共和国建国後、毛沢東時代（1949年～1978年）、鄧小平時代以降（1978年～）と大きく変化を遂げてきたが、本格的な医療制度改革が図られたのは2000年代に入ってからである。1998年に導入されていた都市労働者基本医療保険に加えて、2003年に農村部を対象に新型農村合作医療保険を導入、さらに2007年には都市部に居住する非就労者対象にした都市住民基本医療保険を導入、医療保険加入率と医療供給能力の向上を図ってきた。これらの医療保険制度について、以下の表にまとめる。

表 6-2 中国の医療保険制度

保険の種類	農村部		都市部	
	新型農村合作医療保険	都市労働者基本医療保険	都市住民基本医療保険	
加入対象	農村住民	都市部の企業従業員又は退職者	都市部に居住する市民（労働者、退職者除く）	
制度導入年	2003年	1998年	2007年	
加入者数	8.36億人（2010年）	2.37億人（2010年）	1.95億人（2010年）	
加入の態様	任意	強制	任意	
財源	保険料+国・地方の財政補助	被用者の保険料（退職者は免除）と雇用者からの保険負担金		
その他	2010年で加入率96%になっているが、給付範囲が重症の治療費のみに限定され、農村部の医療支出の30%をまかなうに過ぎず、自己負担はしばしば年収の数倍～数十倍に及ぶ。	労働社会保障部が給付範囲、医療費分担水準のガイダンスを示すが、省・市政府に決定自由度がある。農民工の加入を認める都市が増えつつあるが、企業側が負担を嫌い保険に加入しないケースが多いとされる。	農民工も加入可能。	

2009年4月には、中国国民全体を対象に2020年までに基本的医療サービスの提供の実現を目指す医療改革の実施計画「健康中国2020」を発表、2020年に全ての国民をカバーする「全民医療保障（国民皆保険）」を確立する長期目標を掲げた。さらに、「医療衛生体制

改革近期重点实施方案（2009年－2011年）」を公布、「中共中央国务院の医薬衛生体制改革の深化に関する意見」に基づき、「健康中国 2020」の実現に向けて達成すべき短期重点改革目標を明らかにした。この中で、2009年～2011年の間に、上記3つの医療保険により、全国民の90%をカバーするとしている。

2. 医薬品の保険償還

労働社会保障部の定める国家基本医療保険医薬品償還リストに記載されないと、国家基本医療保険制度の給付・償還対象とはならない。リストの甲類（臨床治療に必須の医薬品で主にジェネリック、国産品が中心）は労働社会保障部の選定に対して地方政府は修正できないが、乙類（臨床治療選択の医薬品、甲類よりも価格が高く、輸入・合弁品が多い）は地方政府が経済レベルに合わせて15%の品目を調整できる。

1996.08.31付け「医薬品価格管理暫定法」により自由価格から公定価格制度に移行した。現在は、都市従業員基本医療保険対象の医薬品は物価担当部門（国家発展改革委員会及び各地方政府の物価担当部門）により公定価格が決定される。公的医療保険制度の対象外医薬品は企業が自由に価格を設定し、最高小売価格として各地で登録する。「国家発展計画委員会発布・医薬品の政府定価方法に関する通知（2000.12.25施行）」により、公定価格（最高小売価格）が決定される。

表 6-3 中国の医薬品の価格制度

価格の種類		対象となる医薬品	価格の特徴	保険償還内容
公定価格	政府制定価格	国家基本医療保険薬品リスト 甲類	NDRC が全国一律の 最高小売価格を設定	全額償還
	指導価格	同 乙類	NDRC の最高小売価格から地方政府の物価担当部局が5%の枠内で調整可能	一定比率を自己負担 (率は地方政府が設定)
特定価格	政府制定価格	特殊医薬品麻薬類、一類精神薬、避妊薬・器具、計画免疫薬、予防接種・ワクチン	NDRC が全国一律の 最高小売価格を設定	基本医療保険薬品リストに記載されなければ全額自己負担
	指導価格	特許保護医薬品、画期的新薬等、中央政府が定めた医薬品	NDRC が最高小売価格を設定	
市場調整価格		単独価格が申請され、優位性が認められた医薬品	上記の公定価格に同意できない場合、単独価格の申請が出来る	上記医薬品分類毎の規定に従う
自由価格		医療保険対象外の医薬品	企業が自由に設定	全額自己負担

参考資料

富士通総研（FRI）経済研究所 研究レポート No.369 (April 2011)；成長する中国の医療市場と医療改革の現状 江藤宗彦

中国の「全民医療保障」 王文亮；財務総合政策研究所 中国研究会（2012.01.24）講演資料
http://www.mof.go.jp/pri/research/conference/china_research_conference/2011/chu23_02b.pdf

社会保障の整備は胡錦濤政権の最大の功績（3）；王文亮 2011年08月23日
<http://blogos.com/article/21168/>

国民皆保険に向けた中国の医療体制改革；金堅敏 2009年4月17日
<http://jp.fujitsu.com/group/fri/report/china-research/topics/2009/no-109.html>

新医療改革方案の公布&7つのキーワード 2010/01/12
<http://www.ciic-medicalnews.com/kiji/100114kaikaku2.html>

中国医療制度改革と医薬品法制；金子元気 2012年2月22日
<http://bizpresso.net/special/4713.html>

Mizuho Industry Focus Vol. 84 (2010.04.30)；中国製薬産業の現状と展望－市場、企業動向と戦略、
ならびに事業機会－野地 徹、湯 進

三井住友銀行マンスリー・レビュー（産業トピックス）2012年4月；注目される中国医薬品市場の動向
江藤 恭輔

中国の医薬品市場と医薬行政－12期5カ年計画（2011年～2015年）の影響－ 正田 豊（2012.05.17）
http://www.bjrftd.com/jp/company_show.aspx?CateID=1691&NewsID=57

第6節 学会・産業界等の支援体制

2006年2月に「国家中長期科学技術発展計画綱要（2006-2020年）」が公布され、今後15年間の科学技術に関する指導方針を定めた。綱要では、比較的短期間で技術的に解決可能性が高い項目を優先課題として、経済社会の発展、国防にとって重要な11分野（68項目）、総合国力の向上や現在中国が所有していない技術の空白領域を埋める目的で16項目を重大特定プロジェクトとして選定している。さらに、将来の持続可能なイノベーションと経済社会発展のために先端技術8分野（27項目）と基礎研究18項目を重点として設定している。先端技術8分野の中に「バイオテクノロジー」があり、その項目の一つに「幹細胞を基礎とする人体組織工学技術」が含まれている。

参考文献：「平成22年度版中国の科学技術の現状と動向（平成22年4月）」独立行政法人科学技術振興機構・中国総合研究センター
http://www.spc.jst.go.jp/export/sites/default/investigation/investigation_reports/downloads/1004_r_science.pdf

第7章 韓国

第1節 再生医療製品の規制制度の概要

1. 医薬品に関わる法体系の概要

日本の厚生労働省に相当するのが、保健福祉部（Ministry of Health and Welfare、2008年2月29日より「保健福祉部」から「保健福祉家族部」に改編されたが、2010年より保健福祉部に戻っている）である。

医薬品・医療機器等に関わる政策、許認可に関わるのが食品医薬品安全庁（Korean Food and Drug Administration：KFDA）である。1996年4月に食品医薬品安全本部として発足、1998年2月に食品医薬品安全庁が新設された。

韓国における医薬品に関連する法・規則としては以下のようなものがある。

- ・薬事法（一部改正：2012.05.14、法律第11421号）
- ・薬事法施行令（一部改正：2012.06.07、大統領令第238437号）
- ・薬事法施行規則（一部改定：2012.06.15、保健福祉部令第127号）
- ・GMP：医薬品製造及び品質管理基準（薬事法施行規則別表2 第24条第1項第6号及び第43条第6号・第9号及び第14条関連）
- ・GMP：生物学的製剤等製造及び品質管理基準（薬事法施行規則別表3 第24条第1項第6号及び第43条第6号・第9号関連）
- ・GCP：医薬品臨床試験管理基準（薬事法施行規則別表3の2 第32条関連）

2. 再生医療製品の法的な取り扱い

薬事法施行規則の別表3「生物学的製剤等製造及び品質管理基準」の「1.用語の定義」によると、“生物学的製剤等”というのは、「生物学的製剤、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤及びこれと類似の製剤をいう」とされ、再生医療に関連する「細胞治療剤」は薬事法により規制されることが明確になっている。

さらに「細胞治療剤」は、「生きている自家、同種、異種細胞を体外で培養、増殖あるいは選別等の物理的、化学的、生物学的方法で操作して製造する医薬品を言う。ただし、医療機関内で、医師が自家又は同種細胞を当該手術あるいは処置過程で安全性に問題がない最小限の操作（生物学的特性が維持される範囲内での単純分離、洗浄、冷凍、解凍等）のみを行う場合は、除外する」と定義されている。

第2節 承認までのプロセス

1. 非臨床に関する規制・ガイドライン等

薬事法第34条の3（非臨床試験実施機関の指定等）において、「①食品医薬品安全庁長は、医薬品などの安全性と有効性についてのヒト以外のものを対象と食品医薬品安全庁長が定めて告示する非臨床試験を実施する機関（以下“非臨床試験の実施機関”という。）を指定しなければならない。」としており、特定機関での実施が規定されている。

2. 臨床試験に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規制等

薬事法第34条（臨床試験等の計画承認等）の①に、「医薬品等の臨床試験又は生物学的同等性試験をしようとする者は、それに関する計画書を作成して、食品医薬品安全庁長の承認を受けなければならない。臨床試験計画書又は生物学的同等性試験計画書を変更しようとする場合もまた同じ。」と定められている。また、③において、「第1項の規定により臨床試験などをしようとする者は、次の各号の事項を守らなければならない。

1. 第34条の2第1項の規定により指定された臨床試験の実施機関又は生物学的同等性試験実施機関で臨床試験などを実施すること。ただし、臨床試験などの特性上、臨床試験実施機関や生物学的同等性試験実施機関ではなく、医療機関の参加が必要であると認められる保健福祉部令で定める臨床試験などはこの限りでない。」

また同様の内容が、薬事法施行規則第32条（臨床試験の実施の基準等）に規定されている。

①法第34条の規定による臨床試験は、次の各号の基準及び別表3の2（医薬品臨床試験の管理基準）に基づいて実施しなければならない。

1. 臨床試験は、食品医薬品安全庁長が承認又は変更承認した臨床試験（変更）計画書に沿って、安全かつ科学的な方法で実施すること
2. 食品医薬品安全庁長が指定する臨床試験の実施機関で実施すること。ただし、臨床試験の性質上、臨床試験実施機関ではなく、医療機関の参加が必要であると食品医薬品安全庁長が認める場合、臨床試験実施機関の管理・監督の下で臨床試験実施機関ではなく、医療機関で臨床試験を行うことができる。

薬事法施行規則の別表3の2（医薬品臨床試験の管理基準）がGCPである。1987年に発表、1995年から義務化、2001年にICHガイドラインに基づくよう大幅改正、患者の権利の保護、研究開発者の責任の明確化、IRB機能の強化が図られた。医薬品臨床試験の管理基準では、臨床試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理規定、臨床試験管理基準及び関連規定に則って遂行されなければならない（第3条の1）、被験者個人と社会が得ることができる利益が臨床試験から予測される危険性を上回る又は正当化することができる判断される場合に限って臨床試験を実施される（第3条の2）、informed consentの取得（第3条の9）が必要である。

(2) 再生医療に特化した規制等

細胞治療剤の臨床試験については、「医薬品臨床試験計画承認指針」第7条（研究者臨床試験計画承認など）において、

①第6条（注：開発中の新薬及び許可事項変更のための臨床試験計画承認申請など）の規定を準用する。但し、細胞治療剤のような新技術（biotechnology）を利用して生産された医薬品で研究者臨床試験を実施しようとする場合には、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書、該当分野関連専門家5人以上の臨床試験に対する同意書と臨床試験計画書を添付して臨床試験計画承認申請書を提出することができ、食品医薬品安全庁長はこれを根拠として臨床試験計画を承認することができる

との規定がある。

「研究者臨床試験」とは「臨床試験者が外部の依頼なしに安全性・有効性が検証されていない医薬品或は許可（申告）されて市販中の医薬品で許可申告されていない新しい効能・効果、新しい用法・用量に対して独自に遂行する臨床試験」を指し（医薬品臨床試験計画承

認指針 第2条①の3)、研究者が自主的に実施する臨床試験に関しては、手続きの簡略化がなされている。

3. 製造に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規制等

韓国でも2007年までは医薬品製造業許可と品目許可は同一であったが、2008年から日本の薬事法改正と同様に、製造業許可と品目許可が分離された。新薬開発を行うベンチャー企業の研究開発を活性化するとともに、製造委託が行えるようにした。

韓国薬事法第31条（製造業許可など）

- ① 医薬製造を業としようとする者は、大統領令で定める施設基準に従い必要な施設を備えて保険福祉部令で定めるところに従い食品医薬品安全庁長の許可を受けなければならない。
- ② 第1項による製造業者がその製造（異なる製造業者に製造を委託する場合も含む）した医薬品を販売しようとする場合には、保健福祉部令で定めるところに従い品目別に食品医薬品安全庁長の製造販売品目許可を受ける、あるいは製造販売品目申告を行わなければならない。
- ③ 第1項による製造業者以外の者が第34条第1項により臨床試験計画の承認を受け臨床試験を実施した医薬品を製造業者に委託製造して販売しようとする場合には、保健福祉部令の定めるところに従い、食品医薬品安全庁長に委託製造販売業申告を行わなければならない品目別に品目許可を受けなければならない。

臨床試験に用いる医薬については、薬事法第34条（臨床試験などの計画の承認等）の③に、「第1項の規定により臨床試験などをしようとする者は、次の各号の事項を守らなければならない。」として、

「4. 保健福祉部令で定める適切な製造施設で製造され、製造されて輸入された医薬品などを使用すること」とある。

また薬事法施行規則第32条（臨床試験の実施の基準等）の①に、

「法第34条の規定による臨床試験は、次の各号の基準及び別表3の2医薬品の臨床試験の管理基準に基づいて実施しなければならない。」として、「10. 臨床試験薬は、別表2医薬品の製造及び品質管理基準と別表3生物学的製剤などの製造及び品質管理基準に従って製造されたものを使用すること。」とある。

別表2医薬品製造及び品質管理基準及び別表3生物学的製剤等製造及び品質管理基準がGMPである。

(2) 再生医療に特化した規制等

再生医療製品（細胞治療剤）は生物学的製剤等に含まれるので、別表2だけでなく別表3に従う必要がある。KFDAでは、「細胞治療剤製造及び品質管理基準（GMP）ガイドライン（2010.06）」を発行し、細胞治療剤特有の特性により、追加に必要とされる事項を採りあげ、適正なGMPの運用を促している。

4. 販売承認に関する規制・ガイドライン等

(1) 一般的な規定

薬事法第31条（製造業許可等）によると、

- ①医薬品の製造を業にしようとする者は、大統領令で定める施設基準に基づいて必要な施設を備えて保健福祉部令で定めるところにより、食品医薬品安全庁長の許可を受けなければならない。
- ②第1項の規定による製造者がその製造（他の製造業者に製造を委託する場合を含む）した医薬品を販売する場合には、保健福祉部令で定めるところにより、品目別に食品医薬品安全庁長の製造販売品目許可（以下“品目許可”という）を受けたり、製造販売品目申告（以下“品目申告”という）をしなければならない。
- ③第1項の規定による製造業者以外の者が第34条第1項の規定により臨床試験計画の承認を受けて臨床試験を実施した医薬品を製造業者に委託製造して販売する場合には、保健福祉部令で定めるところにより、食品医薬品安全庁長に委託製造販売業申告をするものとし、品目別に品目許可を受けなければならない。
- とあり、販売には食品医薬品安全庁長の品目別の許可が必要となっている。

（2）再生医療に特化した規定

「生物学製剤等の品目許可・審査規定」の第5条(審査対象)の①によると、「薬事法施行規則」第24条により、生物学的製剤、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤及び類似製剤(以下「生物学的製剤等」と略)は安全性・有効性審査、基準及び試験方法審査を受けなければならない」とされている。安全性・有効性審査において、自家細胞由来治療剤の場合、臨床試験成績に関する資料中の架橋試験は免除される（同規定第24条）。細胞治療剤の基準及び試験方法審査に関する審査基準は、生物学製剤等の品目許可・審査規定の第30条に規定がある。また、細胞治療剤は、審査を単位別（薬理作用及び毒性、臨床薬物動態及び薬力学、臨床試験等）に申請できる。

また同第44条（臨床試験計画承認の後続措置）の①には、生物学的製剤等は、「食品医薬品安全庁長は、「医薬品の臨床試験計画承認指針」（食品医薬品安全庁告示）第14条の規定による事前相談の結果により、確証的治療臨床試験等を実施し、臨床試験結果を通じて期待する安全性・有効性に特別な問題がない場合に限って、追加的臨床試験資料なしで、安全性・有効性審査を行うことができる」としている。

細胞治療剤の品目許可申請に必要な資料に関しては、同規定別表2に開示されている。

資料の種類	除外等
1. 起源又は、発見及び開発経緯に関する資料	提出必須
2. 結晶構造、物理化学的性質に関する資料(品質に関する資料)	
カ、医薬品原料に関する資料	
(1)構造又は、構成成分等に関する資料	個々の医薬で判断
(2)物理化学的・生物学的性質に関する資料	提出必須
(3)製造方法に関する資料(製造中に使用される物質の資料含む)	個々の医薬で判断
(4)基準及び試験方法	個々の医薬で判断
(5)基準及び試験方法に関する根拠資料	個々の医薬で判断
(6)試験成績に関する資料	個々の医薬で判断
(7)標準品の規格、管理方法及び設定根拠に関する資料	個々の医薬で判断
(8)容器及び包装に関する資料	個々の医薬で判断
ナ、完成医薬品に関する資料	
(1)原薬及びその分量に関する資料	提出必須
(2)製造方法に関する資料	提出必須
(3)基準及び試験方法	提出必須
(4)基準及び試験方法に関する根拠資料	提出必須
(5)試験成績に関する資料	提出必須
(6)標準品の規格、管理方法及び設定根拠に関する資料	個々の医薬で判断
(7)容器及び包装に関する資料	提出必須
3. 安定性に関する資料	
カ、医薬品原料に関する資料	
(1)長期保存試験	個々の医薬で判断

資料の種類	除外等
(2)加速試験資料	免除
(3)苛酷試験資料	個々の医薬で判断
ナ、完成医薬品に関する資料	
(1)長期保存試験	提出必須
(2)加速試験資料	免除
(3)苛酷試験資料	個々の医薬で判断
4. 毒性に関する資料	
カ、単回投与毒性試験資料	個々の医薬で判断
ナ、反復投与毒性試験資料	個々の医薬で判断
タ、遺伝毒性試験資料	個々の医薬で判断
ラ、発ガン性試験資料者	個々の医薬で判断
マ、生殖発生毒性試験資料	個々の医薬で判断
バ、その他毒性試験資料	
(1)抗原性試験	個々の医薬で判断
(2)免疫毒性試験	個々の医薬で判断
(3)局所毒性試験(局所耐性試験を含む)	個々の医薬で判断
(4)依存性	個々の医薬で判断
(5)その他	個々の医薬で判断
5. 薬理作用に関する資料	
カ、効力試験資料	個々の医薬で判断
ナ、安全性薬理試験資料又は一般薬理試験資料	個々の医薬で判断
タ、吸収、分布、代謝及び排泄試験資料	個々の医薬で判断
ラ、その他薬理作用に関する資料	個々の医薬で判断
6. 臨床試験成績に関する資料	
カ、臨床試験資料集	提出必須
ナ、架橋資料	個々の医薬で判断
7 国内・外の使用及び許可現況等に関する資料(その他 WHO ガイドライン及び公定書の収載内容等の資料等)	提出必須
8. その他、該当医薬品の特性に関する資料(天然物との同質性を確認できる資料等)	提出必須

臨床試験成績に関する資料において、「自家軟骨細胞、自家皮膚細胞治療剤の場合、臨床試験成績に関する資料中、治療的確認臨床試験成績に関する資料は、市販後に提出させることができ、この場合、既に許可された品目（治療的確認臨床試験の実施の許可条件が削除された場合）と同様であるか、既に許可された適応症と発生原因、経過、結果が同様の適応症を効能、効果に追加したい場合には、臨床薬理試験及び治療的探索臨床試験に関する資料を提出しないようにすることができる」、「自家細胞治療剤の場合、その品目で実施された研究者臨床試験資料や専門誌に掲載された資料で安全性が確保された場合、初期安全性の臨床試験資料で代替することができる」とある。

「生物学製剤等の品目許可・審査規定」の審査基準以外で、幹細胞治療剤の評価の際の考慮事項が「幹細胞治療剤審査評価ガイドライン（2011）」として発行されている。

（3）未承認医薬等へのアクセスの促進

韓国では未承認医薬へのアクセス促進に制度的な取り組みがなされている。難病対策として患者の輸入治療薬に対するアクセスを促進する策として1999年に Korean Orphan Drug Center（韓国稀貴医薬品センター；KODC）が設立された。KODCは2000年2月にKFDAよりオーファン医薬を推奨する権限を得て、2001年1月にはMinistry of Finance and Economicsより、non-profit organization格を付与された。同じく2001年8月には薬事法の改正により、KODCの事業に対する法的根拠が与えられ、2002年1月には輸入承認手続きなしに医薬品を輸入する権限を得た。

薬事法では、KODC は、適応対象が稀で、治療する代替医薬品及びその他の医薬品がなく、緊急に輸入が必要な医薬品に関する情報を提供し、そのような医薬品の供給（調剤を含む）を行うために設立し、法人格を有し、運営を含む必要事項は大統領令で規定される（第 91 条）。また、センターの事業として、オーファン医薬品の情報収集とコンピューターネットワークの構築、オーファンドラッグの供給（センター内に調剤薬局を設置し薬剤師が任にあたる）を行うことが定められている（第 92 条）。この他、KODC の運営等に関しては薬事法施行令第 38 条に規定がある。

また 2003 年に全ての研究用新薬を対象とした IND 制度を導入した際に、「品目許可前臨床試験用医薬品の治療目的使用（Treatment IND）」、「応急状況の臨床試験用医薬品使用（Emergency Use IND）」の制度も導入された。Treatment IND が患者集団を対象とした cohort of patient basis であるのに対し、Emergency Use IND は患者個人を対象とした named-patient basis となっている。

韓国薬事法の第 34 条（臨床試験計画の承認等）では、①において「医薬品などで臨床試験を実施する者は臨床試験計画書を作成して食品医薬品安全庁長の承認を受けなければならない」と定めているが、④項において、「臨床試験等のために製造され、製造されて輸入された医薬品などは、臨床試験などではなく、他の用途に使用してはならない。ただし、次の各号のいずれかに該当する患者の治療のために保健福祉部令で定めるところにより、食品医薬品安全庁長の承認を受けた場合には、当該医薬品等の臨床試験などではなく、他の用途に使用することができ、この場合、第 3 項第 3 号を準用しなければならない。

1. 末期がんやエイズなど、生命を脅かす重大な疾患を持つ患者
2. 命にかかわるか、代替治療手段がないなどの保健福祉部令で定める救急患者」

これに関連する薬事法施行規則第 31 条③では薬事法第 34 条に基づく食品医薬品庁長の承認対象から「代替医薬品あるいは標準治療法等がなく、既存の治療方法では満足のいく効果が期待し難い生命を脅かす疾患（末期がん又は AIDS など）の治療法を開発するために市販中の医薬品などを使用する試験」を除外すると定めている。また同第 32 条（臨床試験の実施基準等）6. では、「臨床試験用医薬品などは臨床試験以外の目的に使わないこと。ただし、末期がん及び AIDS など生命を脅かす重大な疾患を持つ患者に使うために食品医薬品安全庁長が別途定める場合はこの限りでない」と定めている。

「医薬品臨床試験計画承認指針」では、Treatment IND は「生命に脅威となる重大な疾患などを持つ患者を治療するために臨床試験用医薬品又は市販許可されてない医薬品を人道的に使用できるようにすることを言う」と定義されている（第 2 条 4.）。また Emergency Use IND は「臨床試験計画承認前に応急時臨床試験用医薬品を使用できるようにすることを言う」と定義されている（第 2 条 5.）。

第 11 条（臨床試験用医薬品の治療目的使用等）では、
①臨床試験用医薬品又は市販許可がされてない医薬品を、生命を脅かす重大な患者などに治療機会を提供するために使用しようとする場合には、次の各号の事項が含まれた計画書を提出し、食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない、とし

- ②第1項の規定による承認対象は次の各号のいずれの一つに該当する場合であり、該当疾患に対する臨床効果が客観的に観察された場合に限る。
1. 生命を脅かす重大な疾患などを持つ患者の治療に用いる場合
 2. 代替医薬品或は治療法がなく、既存の方法では十分な治療効果が期待できない疾患の場合
 3. 韓国稀貴医薬品センター長が患者治療に必要なだと認定する場合
- ③第1項の規定により承認された場合、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験機関の臨床試験審査委員会の承認を受けて実施しなければならない。

第12条（応急状況の臨床試験用医薬品使用等）

- ①第11条の規定に関係なく、医師が重篤或は緊迫に生命を脅威する応急状況と判断した場合、医師が治療時期を失うと治療効果を期待することが難しい状況或は代替治療方法がない状況であると判断し、細胞治療剤などの新技術（Biotechnology）医薬品を最後の治療方法として使用しようとする場合で、臨床試験用医薬品或は市販許可がされていない医薬品を対象患者の同意を受けて医師の責任下で使用しようとする場合には次の各号の資料を提出し、食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない。
- ②第1項の規定による医師は該当疾患に対して専門的知識と倫理的修養を持つ者でなければならない。
- ③食品医薬品安全庁長は第1項の規定により使用承認された臨床試験用医薬品に対し、「薬事法施行規則」第31条第1項で定めたことにより、臨床試験計画の承認申請をするように勧告することができる。

第13条（症例報告等）

第11条或は第12条規定によって臨床試験用医薬品或は市販許可がされていない医薬品の使用承認が得られた場合、試験研究者は使用完了後、対象患者別に発生した異常反応、治療効果及び安全性に対する追跡結果などが収集された情報を開発者が提供した症例記録書に記入し、これを開発者に提出しなければならない。予想されなかった重大な異常反応が発生した場合、開発者は「医薬品臨床試験管理基準」により、食品医薬品安全庁長にこれを速やかに報告しなければならない（但し、開発者が外国会社の場合、担当医師が報告する）。

表 7-1 医薬品臨床試験計画承認指針の第11条と12条の違い

	立法趣旨	適用範囲	提出書類及び承認方法	区分線
第11条： 治療的臨床	臨床試験用医薬品或は市販許可されない医薬品を生命に脅威を感じる重篤疾患患者などに治療機会を提供するため。	投与対象患者群中心で判断 〈投与対象〉 —生命を脅威する重大疾患などを持った患者 —代替医薬品或は治療法がなくして既存の方法で満足できるような治療効果を期待し難い場合。 —貴重医薬品センター長が認定した場合	臨床試験用医薬品の使用目的及び理由、使用患者選定基準、臨床試験用医薬品の投与方法及び投与量、安全性・有効性関連資料収集方法、最新の臨床試験資料集など。	使用薬物投与対象患者群を中心に判断して臨床の効果が客観的に観察された場合に適用
第12条： 応急状況臨床	医師が深刻或は緊迫に生命を脅威する応急状況と判断した場合	各個人別に判断	患者の診療記録、専門医所見要約資料、診断書、患者の同意書及び開発社の供給意向書	一個人患者中心に判断して承認、医師の責任下で使用—臨床的効果が客観的に観察されなくてもできる

また、生物学的製剤等の品目許可・審査規定の第41条（迅速審査等）の①によると、

「食品医薬品安全庁長は、次の各号のいずれかの一つに該当する場合には、この規定で定める提出資料の一部を市販後に提出するか、優先的に迅速に審査し、許可することができる。

1. AIDS、癌等の生命の危険性があるか、深刻的な疾病に対し、治療効果が期待できる医薬品
2. 耐性が発現される等、現在の治療方法では治療が不可能であり、迅速な導入が必要であると判断される医薬品
3. 生物テロ感染症及びその他感染症の大流行に対する予防又は治療効果が期待できる医薬品」

とある。

5. 市販後の調査に関する規制・ガイドライン等

薬事法第 37 条の 3 (医薬品の市販後安全管理) の①によると、「品目許可を受けた者は、保健福祉部令で定めるところにより、医師・薬剤師又は韓薬師を置いて新薬などの再審査、医薬品の再評価、副作用の報告等の市販後安全管理業務を実施しなければならない」と規定されている。

「幹細胞治療剤審査評価ガイドライン (2011)」の中で、幹細胞治療剤に関して、安全性追跡調査、pharmacovigilance に関する記述がある。

第 3 節 公的機関による相談制度等

薬事法第 35 条の 2 (医薬品等の品目許可等の事前検討) の①によると、「第 31 条の規定により、医薬品などの品目許可を受けたり、品目申告をしようとする者及び第 34 条の規定により、臨床試験などをしようとする者は、許可・届出・承認等に必要な資料の作成基準について、あらかじめ食品医薬品安全庁長に検討を要請することができる。」とあり、事前相談を行うことができることを取り決めていると考えられる。

「医薬品臨床試験計画承認指針」によれば、健常成人のみを対象とした phase 1 臨床試験の IND 申請前には KFDA に対する「事前相談」が必須とされているが、細胞治療剤、遺伝子治療剤、予防ワクチンの場合は、治験の性格から患者に対する phase 1/2 として行われるので、事前相談は必須ではない。事前相談は対面で行われ、回答は書面で交付される。

また承認申請前の相談については、“Operational guidance on pre-review request of pharmaceutical products”で、規定されており、相談は対面で行われ、書面で回答が交付される。相談は無料もしくは低額料金で提供されているようである。

このほか、研究成果を製品化に結び付けるのを促進し、開発の初期の段階から積極的に支援するために、2009 年 4 月に製品化支援センター (Center for Drug Development Assistance) ⁶⁵が設置された。医薬品の開発に関する技術的な相談、許可と審査 (非臨床、臨床、製造、GMP、品質等) に関する助言等の支援相談を提供 (オンライン、対面、出張相談) するほか、医薬品の製品化に必要な情報、自学用の教育コンテンツをホームページで提供している。相談は無料とのことである。

参考資料

高野哲臣 (アステラス製薬)、“Clinical Trial Application and Consultation Systems in East Asia with Expected Improvements in China and Japan from an Industry Point of View” (2nd China-Japan Symposium on Drug Development focusing on IND, Pre-Consultation, GMP and DMF System, 北京、2011.03.29)

第 4 節 規制当局の審査体制

KFDA では、Biopharmaceuticals and Herbal Medicine Bureau の Biopharmaceuticals and Herbal Medicine Evaluation Department が再生医療の所轄部署である。KFDA の審査官数

65 <http://helpdrug.kfda.go.kr/index.jsp>

等の情報はウェブサイト（英語版）からは得られなかった。

第5節 医療保険制度等

1. 医療保険制度

韓国は日本と同じ「社会保険制度（National Health Insurance）」で、1989年7月より国民皆保険が実現している。2000年7月に地域、職域などに分かれていた保険組合が単一組織に統合され、「国民健康保険公団」に一本化され、医療保険制度の運営責任を負っている。

韓国の私的医療費の割合が高い主な原因として、国民医療費に占める患者負担割合が高いことが挙げられる。2004年における韓国の患者負担割合は38.1%で、日本の17.3%よりも2倍以上高くなっている。患者負担割合が日本より高い理由は、①保険適用診療に対する患者負担割合が相対的に高いこと、②健康保険の保険給付が適用されない自由診療と保険適用診療が混じった混合診療が許容されていることである。混合診療が許容されているのは、健康保険に対する財政的負担を軽減するためで、健康保険の給付範囲を超える部分については、医療サービスの受益者が全額を負担することになり、そのために医療費負担を減らすために民間の医療保険への加入が増加している。

2. 医薬品の保険償還

韓国では、医薬品の臨床的価値と経済的価値を相対的に評価し、費用対効果が認められる医薬品のみを選別して保険薬価登載する（Positive List System）。具体的には、健康保険審査評価院（Health Insurance Review Agency：HIRA）が、新薬価格は対照薬剤との増分費用対効果（Incremental cost-effectiveness ratio：ICER）を指標に相対的に評価して決定している。具体的な薬価の調整については、健康保険審査評価院において保険給与対象薬剤と決定された薬剤について、健康保険公団が製薬企業との薬価交渉を通じて保険登載価格を決定する。韓国の再生医療製品には保険搭載されているものもあれば、されていないものもある。

参考資料

健保連海外医療保障 No.92（2011年12月） 韓国医療保険制度の一本化後の現状と課題 鄭 在哲

JPMA News Letter No.151(2012/09) 「第10回日韓合同セミナー」開催される

第6節 学会・産業界等の支援体制

李明博政権は、「747政策（年間経済成長率7%、国民所得4万ドル、10年以内に世界7位の経済大国を実現するというもの）」に示されたように、科学技術を起爆剤とした経済成長重視型に政策を切り替え、「基本計画」の枠組みとなる2大国家目標と4基本戦略を策定した。

2大国家目標：人材大国と科学韓国の建設

4基本戦略・計画：新政府の国家研究開発投資戦略、経済おこしのための産業研究開発戦略、保健医療研究開発中長期推進戦略、第2次環境技術開発総合計画

また、2008年8月には、2012年までに7大科学技術強国に仲間入りするという目標を掲げ、「先進一流国家を目指す李明博政権の科学技術基本計画」を策定した。その主要内容は「577イニシアティブ（2012年までに研究開発総投資額を国内総生産の5%に拡大、7大重点分野、7大システム改革）」と称されている。

向こう5年間の政府R&D予算を66.5兆ウォンに増やし、基礎・基幹分野への支援率を25%から50%に引き上げる計画である。主力基幹産業技術と新産業創出、知識基盤サービスなど7大技術分野で50の重点技術と40の候補技術を集中的に育成していくとしており、幹細胞関連技術は、七つの重点技術分野の一つである、新産業創出のためのコア技術として挙げられた50の重点育成技術の一つに「Stem Cell 応用技術」が含まれている。

2002年7月に10年の期限でStem Cell Research Center⁶⁶がYonsei University Medical Centerに設置された。基金は総額US\$152 million(政府が\$124 million、民間が\$28 million)、第1期(2002-2005)は基礎の充実、第2期(2006-2008)はコア技術の開発、第3期(2008-2012)は臨床応用と産業化という計画で、多能性幹細胞、体性幹細胞を用いた様々な大学における研究に助成が行われている。Stem Cell Research Centerの連携機関として、Korean Stem Cell Bank⁶⁷があり、60株近いのヒトES細胞が登録されているほか、疾患特異的iPS細胞も登録されている。

また2004年以来、韓国政府は臨床試験に対する支援を開始、「地域CTCプログラム(Regional Clinical Trial Center Program)」としてインフラ構築資金を複数の臨床試験センターに供与している。このプログラムは、2007年12月にKoNECT(Korea National Enterprise for Clinical Trials)プログラムへと拡大された。KoNECTプログラムは15の地域CTCの支援に加え、Clinical Trials Training Academyを設け臨床試験に係わる人材の教育・育成を行うとともに、臨床試験関連の新技术の開発もその目的としている。

Seoul National University Hospital Clinical Trials Center
Inje University Busan Paik Hospital Clinical Trial Center
Kyungpook National University Hospital Clinical Trial Center
Ajou University Medical Center Regional Clinical Trial Center
Yonsei University Health System Clinical Trials Center
Chonnam National University Hospital Clinical Trial Center
Catholic Medical Center Clinical Research Coordinating Center
Asan Medical Center Clinical Research Center
Chonbuk National University Hospital Clinical Trial Center
Samsung Medical Center Clinical Trial Center
Inha University Hospital Clinical Trial Center
Chungnam National University Hospital Clinical Trials Center
Korea University Anam Hospital Clinical Trial Center
Dong-A University Hospital Clinical Research Center
Pusan National University Hospital Clinical Trial Center

参考資料

「第3期科学技術基本計画のフォローアップに係る調査研究 科学技術を巡る主要国等の政策動向分析

66 <http://www.stem.or.kr/>

67 <http://koreastemcellbank.org/eng/>

報告書」第3部8章大韓民国（韓国）（2009年3月）文部科学省科学技術政策研究所
<http://www.nistep.go.jp/achiev/ftx/jpn/rep117j/pdf/rep117j0e.pdf>

Regenerative Medicine in Korea: Recent Advances in Stem Cell Research and Commercialization of Cell Therapy, and Opportunities between Korea and Germany
http://www.berlin.de/imperia/md/content/asienpazifikforum/apw/apw2009/apw2011/apw2011/soo_ik_chang_symposium_regenerative_medicine_20110904.pdf?start&tts=1319719049&file=soo_ik_chang_symposium_regenerative_medicine_20110904.pdf

第8章 その他

第1節 再生医療の標準化の動向

1. 日本の標準化戦略

1995年に発効したWTO/TBT協定（WTO Agreement on Technical Barriers to Trade）は、工業製品等の各国の規格及び規格への適合性評価手続き（規格・基準認証制度）が不必要な貿易障害とならないように、① 各国の強制法規、任意規格の作成に当たって、国際規格が存在する場合には、それを基礎とすること、② 透明性確保の観点から、各国の強制法規当局や標準化機関に対して、基準の内容をWTO事務局に通報すること等を義務付けている。

経済産業省は2006年11月、「国際標準化官民戦略会議」を開催し、2015年までに欧米諸国に比肩しうよう、国際標準化を戦略的に推進するべく、国際標準の提案件数の倍増、欧米並みの幹事国引受数の実現を目指す「国際標準化戦略目標」を公表した。この「国際標準化戦略目標」及び「国際標準総合戦略」（2006年12月、知的財産戦略本部）の迅速な実施の観点から、経済産業省に設置されている審議会であり工業標準化法に基づいて工業標準化に関する調査審議を行う日本工業標準調査会（Japanese Industrial Standards Committee: JISC）では2007年7月に「国際標準化アクションプラン」を策定し、実現のための具体的方策を取りまとめ、毎年度フォローアップを行ってきた。

その後、知的財産推進計画2010（2010年5月、知的財産戦略本部）、新成長戦略（基本方針）（2009年12月閣議決定）、産業構造ビジョン（2009年3月、産業構造審議会）が策定され、戦略的な国際標準化の推進を求められるなど、国際標準化アクションプランを取り巻く環境が変化してきたことから、全体の見直しを行い、改訂を行った（国際標準化アクションプラン（2011年7月改訂）⁶⁸）。

2. 再生医療に関連する標準化の国際動向

国際標準化機構（ISO: International Organization for Standardization）、米国材料試験協会（ASTM International、旧称: American Society for Testing and Materials）等の国際標準化機関における再生医療に関連する標準化の最近の動向を整理した。

（1）国際標準化機構

国際標準化機構（ISO）は各国1機関が参加できる民間非営利団体であり、161か国（2013年1月末時点）の参加の下⁶⁹、専門委員会（TC: technical committee）の下に分科委員会（SC: subcommittees）及び作業グループ（WG: working groups）及びアドホック・グループを設け、電機分野を除く工業分野の国際標準規格を策定している。日本の事務局はJISCである。

再生医療のみを対象とする専門委員会は存在しないが、再生医療についてはTC150（外科用体内埋没材）、TC194（医用・歯科用材料及び機器の生物学的評価）、TC198（ヘルスケア製品の滅菌）、TC210（医療用具の品質管理と関連する一般事項）などが関係する。特

68 <http://www.jisc.go.jp/policy/actionplan2011.html>

69 http://www.iso.org/iso/about/iso_members.htm

に TC150（外科用体内埋没材）には、再生医療機器を対象とした分科委員会（SC7 Tissue-engineered medical products）が存在し、日本が幹事国を務めている。それぞれの専門委員会、分科委員会、作業グループ等を表にまとめる。

表 8-1 再生医療に関連する ISO の TC の概要（2013 年 1 月末時点）

TC番号	SC番号	WG番号	幹事国	議長国	地位	国内審査団体
TC150 Implants for surgery（外科用体内埋没材）			独	米	P	ファインセラミックス国際標準化推進協議会
		WG 7 Fundamental standards				
		WG 8 Breast implants – STANDBY				
		WG 10 Use and retrieval of surgical implants				
		WG 12 Implant coatings				
	SC1 Materials(材料)	WG 3 Ceramics WG 4 Metals WG 5 Plastics	独	英	P	ファインセラミックス国際標準化推進協議会
	SC2 Cardiovascular implants and extracorporeal systems(心臓外科)	WG 1 Cardiac valves WG 3 Vascular prostheses WG 4 Blood gas exchangers WG 5 Renal replacement, detoxification and apheresis WG 6 Vascular device/drug combination products WG 7 Cardiovascular absorbable implants	米	米	P	日本医療器材工業会
	SC3 Neurosurgical implants(神経外科)		独	独	N	厚生労働省 医薬局審査管理課
	SC4 Bone and joint replacements(人工関節及び人工骨)	WG 1 Mechanical testing of components WG3 Wear WG4 General requirements	英	英	P	ファインセラミックス国際標準化推進協議会
	SC5 Osteosynthesis and spinal devices(骨固定器具及び脊椎固定器)	WG 1 Osteosynthesis devices WG 2 Spinal devices	米	米	P	ファインセラミックス国際標準化推進協議会
	SC6 Active implants(活動型埋没医療用具)	WG 1 Fundamental standards JWG 1 Cardiac pacemakers and implantable defibrillators JWG 2 JWG between ISO/TC 150/SC 6 and IEC/SC62B: Effects of magnetic resonance imaging on active implantable medical devices WG 3 Cochlear implants WG 4 Implantable infusion pumps WG 5 Implantable neurostimulators WG 6 Circulatory support devices	米	カナダ	P	日本医療器材工業会
	SC7 Tissue-engineered medical products(再生医療機器)	WG 1 Management of risk WG 2 General guideline of safety test WG 3 Tissue-engineered medical products for skeletal tissues	日本	米	P	ファインセラミックス国際標準化推進協議会

TC番号	SC番号	WG番号	幹事国	議長国	地位	国内審査団体
TC194 Biological evaluation of medical devices (医用・歯科用材料及び機器の生物学的評価)		WG 1 Systematic approach to biological evaluation and terminology				
		WG 2 Degradation aspects related to biological testing				
		WG 3 Animal protection aspects				
		WG 4 Clinical investigations of medical devices in humans				
		WG 5 Cytotoxicity				
		WG 6 Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive toxicity				
		WG 7 Systemic toxicity				
		WG 8 Irritation, sensitization				
		WG 9 Effects on blood				
		WG 10 Implantation				
		WG 11 Allowable limits for leachable substances				
		WG 12 Sample preparation and reference materials				
		WG 13 Toxicokinetic study				
		WG 14 Material characterization				
		WG 15 Strategic approach to biological assessment				
		WG 16 Pyrogenicity				
		WG 17 Nanomaterials				
		SC1 Tissue product safety(身体組織製品の安全性)	WG 1 Risk assessment, terminology and global aspects WG 2 Sourcing controls, collection and handling WG 3 Elimination and /or inactivation of viruses and TSE agents WG 4 TSE Elimination	独	米	P
TC198 Sterilization of health care products (ヘルスケア製品の滅菌)		WG 1 Industrial ethylene oxide sterilization				
		WG 2 Radiation sterilization				
		WG 3 Moist heat sterilization				
		WG 4 Biological indicators				
		WG 5 Terminology				
		WG 6 Chemical indicators				
		WG 7 Packaging				
		WG 8 Microbiological methods				
		WG 9 Aseptic processing				
		WG 10 Liquid chemical sterilization				
		WG 11 General criteria for sterilization processes				
		WG 12 Information for reprocessing of resterilizable devices				
				米	英	P

TC番号	SC番号	WG番号	幹事国	議長国	地位	国内審査団体
TC198続き		WG 13 Washer-disinfectors				
		WG 14 Dry heat sterilization				
TC210 Quality management and corresponding general aspects for medical devices(医療用具の品質管理と関連する一般事項)		WG 1 Application of quality systems to medical devices	米	英	P	日本医療機器産業連合会
		WG 2 General aspects stemming from the application of quality principles to medical devices				
		WG 3 Symbols and nomenclature for medical devices				
		JWG 1 Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62A WG : Application of risk management to medical devices				
		JWG 2 Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62A WG : Medical device software				
		JWG 3 Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62A WG : Medical device usability				
		JWG 4 Joint ISO/TC 210-IEC/SC 62D: Small bore connectors				

地位：日本の参加地位、Pは「積極参加」、Nは「不参加」を示す

表 8-2 再生医療に関連する ISO 規格の数 (2013 年 1 月末時点)

TC 番号	TC 名称	SC 番号	SC 名称	発行規格数	開発中の規格数	幹事国
TC 150	外科用体内埋没材	SC7	再生医療機器	0	1	日本
TC 194	医用・歯科用材料及び機器の生物学的評価	SC1	身体組織製品の安全性	5	0	ドイツ
TC 198	ヘルスケア製品の滅菌			1	1	ドイツ

http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc.htm

TC198 の規格数はタイトルに cell 又は tissue を含むものの数

具体的な再生医療関連の ISO 規格 (案) のタイトルを以下に示す。

表 8-3 再生医療に関連する ISO 規格のタイトル (2013 年 1 月末時点)

TC/SC番号	ISO番号	タイトル	ステータス
TC 150/SC7	ISO/NP 16379	Tissue-engineered medical products -- Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using DT (Diffusion Tensor)-MR Imaging	開発中
TC 194/SC1	ISO 13022:2012	Medical products containing viable human cells -- Application of risk management and requirements for processing practices	発行済み
TC 194/SC1	ISO 22442-1:2007	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 1: Application of risk management	発行済み
TC 194/SC1	ISO 22442-2:2007	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 2: Controls on sourcing, collection and handling	発行済み
TC 194/SC1	ISO 22442-3:2007	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents	発行済み

TC/SC番号	ISO番号	タイトル	ステータス
TC 194/SC1	ISO/TR 22442-4:2010	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes	発行済み
TC 198	ISO/AWI 18362	Processing of cell-based health care products	開発中
TC 198	ISO 14160:2011	Sterilization of health care products -- Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices	発行済み

(2) ASTM International

米国材料試験協会 (ASTM International、1898 年設立) は ISO と異なり個人での参加・規格案の提出が可能であるが、会員は 150 か国、30,000 人以上であり国際組織として機能している。140 以上の専門委員会 (technical committees) で工業材料規格、試験法規格を作成発行しており、その総数は 12,000 に達する。再生医療関係では Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices の中に組織工学医療製品 (TEMPs) 関連の分科委員会を設置し、再生医療材料や技術評価手法の標準化を積極的に進めている。

表 8-4 再生医療に関連する ASTM 規格の数 (2013 年 1 月末時点)

分科委員会		現在有効な規格数	開発中の規格数
F04.41	Classification and Terminology for TEMPs	3	0
F04.42	Biomaterials and Biomolecules for TEMPs	16	2
F04.43	Cells and Tissue Engineered Constructs for TEMPs	7	4
F04.44	Assessment for TEMPs	4	8
F04.45	Adventitious Agents Safety	1	1
F04.46	Cell Signaling	0	3

<http://www1.astm.org/COMMIT/SUBCOMMIT/F04.htm>

TEMPs: Tissue Engineered Medical Products (組織工学医療製品)

規格数は分科会ごとに「TEMPs」を含むものを抽出、F04.46 はタイトルに「Cell」を含み再生医療に関するもの

具体的な再生医療関連の ASTM 規格 (案) のタイトルを以下に示す。

表 8-5 再生医療に関連する ASTM 規格のタイトル (2013 年 1 月末時点)

分科会	タイトル	ステータス
F04.41 Classification and Terminology for TEMPs	F2311-08 Standard Guide for Classification of Therapeutic Skin Substitutes	発行済み
	F2312-11 Standard Terminology Relating to Tissue Engineered Medical Products	発行済み
F04.42 Biomaterials and Biomolecules for TEMPs	F2027-08 Standard Guide for Characterization and Testing of Raw or Starting Biomaterials for Tissue-Engineered Medical Products	発行済み
	F2064-00(2006)e1 Standard Guide for Characterization and Testing of Alginates as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Products Application	発行済み
	F2103-11 Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications	発行済み
	F2131-02(2007)e1 Standard Test Method for In Vitro Biological Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) Using the W-20 Mouse Stromal Cell Line	発行済み
	F2150-07 Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products	発行済み

分科会	タイトル	ステイタス
F04.42続き	F2212-11 Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	発行済み
	F2259-10 Standard Test Method for Determining the Chemical Composition and Sequence in Alginate by Proton Nuclear Magnetic Resonance (1H NMR) Spectroscopy	発行済み
	F2260-03(2008) Standard Test Method for Determining Degree of Deacetylation in Chitosan Salts by Proton Nuclear Magnetic Resonance (1H NMR) Spectroscopy	発行済み
	F2347-11 Standard Guide for Characterization and Testing of Hyaluronan as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue Engineered Medical Product Applications	発行済み
	F2450-10 Standard Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue Engineered Medical Products	発行済み
	F2602-08e1 Standard Test Method for Determining the Molar Mass of Chitosan and Chitosan Salts by Size Exclusion Chromatography with Multi-angle Light Scattering Detection (SEC-MALS)	発行済み
	F2603-06 Standard Guide for Interpreting Images of Polymeric Tissue Scaffolds	発行済み
	F2605-08e1 Standard Test Method for Determining the Molar Mass of Sodium Alginate by Size Exclusion Chromatography with Multi-angle Light Scattering Detection (SEC-MALS)	発行済み
	F2791-09 Standard Guide for Assessment of Surface Texture of Non-Porous Biomaterials in Two Dimensions	発行済み
	F2883-11 Standard Guide for Characterization of Ceramic and Mineral Based Scaffolds used for Tissue-Engineered Medical Products (TEMPs) and as Device for Surgical Implant Applications	発行済み
	F2900-11 Standard Guide for Characterization of Hydrogels used in Regenerative Medicine	発行済み
	WK24374 New Guide for determining Darcy permeability coefficients for porous tissue scaffolds	開発中
	WK39698 New Test Method for Test Method: Using NIST Tissue Engineering Reference Scaffolds for Cell Culture Tests	開発中
	WK37592 New Guide for In vitro release of biomolecules from matrices for TEMP	開発中
F04.43 Cells and Tissue Engineered Constructs for TEMP	F2149-01(2007) Standard Test Method for Automated Analyses of Cells-the Electrical Sensing Zone Method of Enumerating and Sizing Single Cell Suspensions	発行済み
	F2210-02(2010) Standard Guide for Processing Cells, Tissues, and Organs for Use in Tissue Engineered Medical Products	発行済み
	F2315-11 Standard Guide for Immobilization or Encapsulation of Living Cells or Tissue in Alginate Gels	発行済み
	F2664-11 Standard Guide for Assessing the Attachment of Cells to Biomaterial Surfaces by Physical Methods	発行済み
	F2739-08 Standard Guide for Quantitating Cell Viability Within Biomaterial Scaffolds	発行済み
	F2944-12 Standard Test Method for Automated Colony Forming Unit (CFU) Assays-Image Acquisition and Analysis Method for Enumerating and Characterizing Cells and Colonies in Culture	発行済み
	WK28890 New Guide for in vitro Osteoblast Differentiation Assays	開発中
	WK36232 New Test Method for Measuring Adhesion of Serially-Passaged Chondrocytes to Polystyrene Surfaces by a Centrifugation Assay	開発中
	WK37594 New Practice for Quantification of mineralized matrix formed during osteogenic culture of progenitor cells using image analysis	開発中
F04.44 Assessment for TEMP	F2451-05(2010) Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage	発行済み
	F2721-09 Standard Guide for Pre-clinical in vivo Evaluation in Critical Size Segmental Bone Defects	発行済み
	F2884-12 Standard Guide for Pre-clinical in vivo Evaluation of Spinal Fusion	発行済み
	F2903-11 Standard Guide for Tissue Engineered Medical Products (TEMP) for Reinforcement of Tendon and Ligament Surgical Repair	発行済み

分科会	タイトル	ステイタス
F04.44続き	WK16591 New Guide for Guide for the In Vivo Assessment of Bone Inductive Materials	開発中
	WK3551 New Guide for Guide for the Assessment of Demineralized Bone Without Excipient	開発中
	WK28852 New Guide for Pre-clinical in vivo evaluation in critical size metaphyseal bone defects	開発中
	WK21657 New Guide for Characterization and Assessment of Vascular Graft Tissue-Engineered Medical Products (TEMPS)	開発中
	WK26326 New Guide for Characterization and Assessment of Heart Valve Tissue Engineered Medical Products	開発中
	WK28783 New Guide for Pre-clinical in vivo evaluation of TEMPs for use in rotator cuff repair	開発中
	WK31014 New Test Method for Standard Method using Goat for in vivo Testing Articular Cartilage Repair or Regeneration	開発中
F04.45 Adventitious Agents Safety	F2383-11 Standard Guide for Assessment of Adventitious Agents in Tissue Engineered Medical Products (TEMPS)	発行済み
	WK20564 New Guide for Adventitious agent safety in xenogeneic TEMPs	開発中
F04.46 Cell Signaling	WK17329 New Terminology for Terminology for Cell Signaling Related to Medical And Surgical Devices	開発中
	WK17626 New Guide for Using Fluorescence Microscopy to Quantify the Spread Area of Fixed Cells	開発中
	WK28948 New Practice for /Guide for Use of Fluorescent Materials for Tagging Cells	開発中
	WK33434 New Guide for Performing Quantitative Fluorescence Intensity Measurements in Cell-based Assays with Epifluorescence Microscopy	開発中

第2節 現地調査

国外の規制当局、再生医療関係の学会及び産業界等からのヒアリング調査を実施した。具体的には、以下のようなスケジュールで、韓国、欧州（イギリス、ベルギー、ドイツ）及び米国を対象に、以下の機関を訪問した。

1. 韓国

以下のスケジュールで、再生医療に関わる企業4社を訪問した。訪問先は、再生医療製品を既に上市しているという観点から選択した。

スケジュール

月日	曜	ヒアリング先
1月16日	水	Pharmicell Co., Ltd.
		Anterogen Co., Ltd.
1月17日	木	S.Biomedics, Co., Ltd.
		Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.

ヒアリング対象企業の臨床開発等の状況

企業名	細胞の種類等	対象疾患	フェーズ	その他
Pharmicell Co., Ltd.	自家骨髄由来間葉系幹細胞 Livercellgram	アルコール性肝硬変	phase 3完了、 製造販売承認 申請中	
	自家骨髄由来間葉系幹細胞 Hearticellgram-AMI	急性心筋梗塞	2011年7月承認	
	自家骨髄由来間質細胞 Cerecellgram-spine	慢性脊髄損傷	phase 2/3	
	自家骨髄由来間葉系幹細胞 Hearticellgram-AMI	急性心筋梗塞	phase 3	
	自家骨髄由来間葉系幹細胞 MSC1, Cerecellgram-stroke	急性脳梗塞	phase 3	

企業名	細胞の種類等	対象疾患	フェーズ	その他
Anterogen Co., Ltd.	他家培養脂肪組織由来幹細胞 ALLO-ASC	クローン病の瘻	phase 1	
	自家培養脂肪組織由来幹細胞 ANTG-ASC	複雑肛門周囲瘻孔	phase 2	
	自家脂肪組織由来幹細胞 Cupistem	クローン病の痔瘻	2012年1月承認	2008.10.15にKFDAよりオーファン指定。
	自家脂肪細胞 Adipocel	創傷	2007年承認	
	自家脂肪細胞 Queencell	創傷	2010年承認	
S.Biomedics Co., Ltd.	自家線維芽細胞 Cureskin	微小な創傷	2010年承認	
Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	他家ケラチノサイト Keraheal-Allo	熱傷	phase 1/2	
	自家ケラチノサイト Keraheal	熱傷	2006年承認	

(1) Pharmicell Co., Ltd.

ビルの4フロアを占有、下の階には美容整形外科（同社とは無関係）が入居している。細胞治療製剤のほか、幹細胞培養液利用の化粧品、再生医療のコンサルティング/CMO、細胞バンク事業（臍帯血、成人単核球細胞）を運営。

Q1 御社の製品は自家細胞利用であるが、自家～同種、細胞の種類が多様性など、製品（あるいはその原料）の抱えるリスクも製品毎に違うと思われる。韓国では特に自家細胞と他家細胞とで適用される要件に差はあるか？

自家でも他家でも基本的には同じである。前臨床で安全性と毒性の試験を実施する。問題となるのは感染性なので、そのための試験は行っている。他家の場合は、免疫原性の試験も必要となる。

自家の場合は、その人のためだけに使用するので、多量に培養する必要はないが、他家の場合は、不特定多数向けに多量に培養しなければならないので、そこが自家ともっとも異なる。

Q2 製品の開発（臨床試験、製造施設、販売承認）にあたり、法・ガイドライン等で定められている部分（GMP, GCP, GTP等）において、当局の運用に係る部分で、ギャップはあるか？

PCは2002年設立。それまでは生物学的製剤以外の製品がなかったので、仕様と試験方法については、KFDAと協議を行ってきた。KFDAも当初は、生物学的製剤と同様の試験方法を要求したが、10年かかってようやくスタンスが変わってきた。

Q3 御社の製品の開発を遅延させるような規制上の問題はあったか？御社の製品が販売承認を得た際に、最も困難であったのはなにであるか、日本では長期間の審査と膨大な文書が障害となっているとされている。

10年前に幹細胞利用の再生医療が起こってきて、最初から韓国政府は産業化を目指して振興政策をとってきた。

Q4 製品の開発に当たり、KFDAによる相談制度は存在するか？あるとすればそれをどのように活用しているか（相談の内容等）。相談に費用はかかるか、かかるとするとどの程度か。

ごく低額で相談制度を利用できる。料金は数十万ウォン程度（数万円）。

大企業でも中小企業でも変わりはない。

Q5 再生医療製品の製造に関してはGTP、GMPが求められるがCPCの設計にそれらの思想を反映するに当たり、要求される特定の施設要件はあるのか。CPCの運営管理の要員に関して、特定の要件・資格（培養の資格等）はあるのか？

GMP適合が求められるという点では生物製剤と変わりがない。韓国の場合、GMP適合は製品と施設の両方のライセンスが必要。幹細胞利用の場合、培養系の品質管理が必要であるが、基本的には生物製剤と一緒にある。

Q6 製品製造施設は自前か？細胞の製造は非常にコストがかかり、高額の設備投資が必要と思う。製造コストを削減し採算性を高めるために、どのような対策をとっているのか？

施設は自前で保持している。臨床試験には成功するかどうかの成否のリスクがある。我々は、前臨床～臨床～承認まですべて自力で勝ち取ってきたので、ノウハウの蓄積がある。製造施設は、培養装置（ハード）、運転管理（ソフト）、人員の3つが必要となる。従来の化合物医薬の場合、製造をアウトソースすることは可能である。

再生医療の場合、大学等の基礎研究の成果は品質管理的に不十分なので、商業化を考えるとそのままでは所定の効能が出ない恐れがある。

前臨床から phase 1/2 くらいまでのサポートする機関があれば、中小企業の成功も高まるのではないかと思う。

われわれ自身は蓄積したノウハウを生かして、受託、コンサルティングを他社に提供している（～phase 1 までで百万ドルくらい）。もし、我々のときに、そのような機関があれば、開発費を三分の一にできたのではないか？これまでの中小企業はすべて自前でやってきて、つぶれたところも多い。政府の支援があれば、産業化はもっと進むだろう。

Q7 （既に製品を販売している企業に対して）製品は保険にカバーされているか、されているとすれば公的な保険か、民間の医療保険か、製品としてカバーされているのか、それとも術技か（両方か）？カバーされている場合、製品の使用量に制限はあるのか？

我々の製品は国民医療保険ではカバーされていない。

Q8 製品の輸送はどのようにして行っているのか（社員が手持ちで輸送、運送会社に委託）？事故が起きた場合の責任はどうなっているのか？保険等があるのか？

自社の社員が輸送を行っている、特別な容器を作って利用している。輸送に関しても保険に入っている。

Q9 自社の製品で万が一、医療事故が起こった場合にそれをカバーしてくれる保険はあるのか（製造会社を対象とした保険、施術を行う医師・医療機関を対象とした保険）？

保険はかけている、医療事故が起こると、訴訟になるが、負けた場合は保険でカバーする。

Q10 実際の治療を行うのは医師であるが、その際の医師の治療技術の管理

企業の責任範囲と医師責任範囲の区分

企業が行う医師への教育訓練

特定施術をおこなう医師への免許制度

施術はカテーテルを用いた比較的、簡単なものであるが、比較的新しい種類の製品なので、医師のトレーニングは必須。

Q11 御社は今後のビジネス展開をどう考えているか。今後の製品開発の方向性（有望な適応部位）、製造コストダウンの工夫（プロセスの最適化、自動化等）、海外市場への進出等に関する考えを聞かせていただきたい。技術開発を行う上で、特許出願戦略はどのように考えているか。

他国からも製品の注文はある。（医師の施術）

2.5 カ国の企業と提携が決定、現在、条件を詰めている。

（2）Anterogen Co., Ltd.

複数の企業の入っている民間のインキュベーションビルに入居。

Q1 御社の製品は（自家細胞 or 他家細胞）であるが、再生医療は自家～同種、細胞の種類の多様性など、製品（あるいはその原料）の抱えるリスクも製品毎に違うと思われる。韓国では特に自家細胞と他家細胞とで適用される要件に差はあるか？

他家のほうがより安全性を厳しく見ている。免疫原性試験が必須。

Q2 製品の開発（臨床試験、製造施設、販売承認）にあたり、法・ガイドライン等で定められている部分（GMP, GCP, GTP 等）において、当局の運用に係る部分で、ギャップはあるか？

細胞組織製品は化合物医薬品とは異なるので、principle は同じであっても、KFDA と議論しながら規制を作り上げていこうとしている状況。

Q3 御社の製品の開発を遅延させるような規制上の問題はあったか？御社の製品が販売承認を得た際に、最も困難であったのはなにであるか、日本では長期間の審査と膨大な文書が障害となっているとされている。

政府は幹細胞の推進政策をとっている、研究の支援も行っている。

患者数の少ない疾患（オーファン）を対象にしているので、通常の治験に求められる患者数がリクルートできないという問題はあった。KFDA とは協議を進めながら開発を進めている。

Q4 製品の開発に当たり、KFDA による相談制度は存在するか？あるとすればそれをどのように活用しているか（相談の内容等）。相談に費用はかかるか、かかるとするとの程度か。

助言面談はあるが、\$100-150 程度。

Q5 再生医療製品の製造に関しては GTP、GMP が求められるが CPC の設計にそれらの思想を反映するに当たり、要求される特定の施設要件はあるのか。CPC の運営管理の要員に関して、特定の要件・資格（培養の資格等）はあるのか？

GMP ではコンタミの試験を、製品になる前の各ステップで行っている。

Q6 製品製造施設は自前か？細胞の製造は非常にコストがかかり、高額な設備投資が必要と思う。製造コストを削減し採算性を高めるために、どのような対策をとっているのか？

製造施設は自前。現在のビルの4Fフロアの四分の一を購入した（レンタルしていると料金が上がったりする可能性がある）。6Fにも将来の拡張を考え、場所を手当て済み。製造施設とR&Dセンターを置いている。

製造でお金がかかるのは、ハードではなくソフト（人）。スキルがあがらないと、効率が低くなる。ノウハウを身に着けるまでのトレーニングに金がかかる。

Q7 （既に製品を販売している企業に対して）製品は保険にカバーされているか、されているとすれば公的な保険か、民間の医療保険か、製品としてカバーされているのか、それとも術技か（両方か）？カバーされている場合、製品の使用量に制限はあるのか？

保険には収載されていない。オーファン医薬に絞ってやっているが、会社のサイズからするとそれでも十分、利益は出る。

Q8 製品の輸送はどのようにして行っているのか（社員が手持ちで輸送、運送会社に委託）？事故が起きた場合の責任はどうなっているのか？保険等があるのか？

温度管理が重要なので、自社社員で運搬している。将来的に売り上げが伸び、輸送すべき製品の量が増えれば、温度管理のしっかりできる特別な運送会社に外注することも考えている。

Q9 自社の製品で万が一、医療事故が起こった場合にそれをカバーしてくれる保険はあるのか（製造会社を対象とした保険、施術を行う医師・医療機関を対象とした保険）？

患者からのクレームなどもあるので、保険はかけている。

Q10 実際の治療を行うのは医師であるが、その際の医師の治療技術の管理

企業の責任範囲と医師責任範囲の区分

企業が行う医師への教育訓練

特定施術をおこなう医師への免許制度

医師の教育が重要。基本的には臨床試験を実施した際に医師のトレーニングを実施しているので、それがベースとなっている。

Q11 御社は今後のビジネス展開をどう考えているか。今後の製品開発の方向性（有望な適応部位）、製造コストダウンの工夫（プロセスの最適化、自動化等）、海外市場への進出等に関する考えを聞かせていただきたい。技術開発を行う上で、特許出願戦略はどのように考えているか。

武田薬品工業の子会社（日本製薬）にライセンスしている、今年あるいは来年中には日本で臨床試験を行えると考えている。

会社のサイズとバリューを拡大していくためには、提携は重要、日本は距離的に近いという利点がある。欧米では、米国FDAはよりbureaucraticで、欧州のほうがflexibleだと思う。

(3) S.Biomedics, Co., Ltd.

同社は韓国で2社しかないバイオシミラー企業の第2位企業が母体。

韓国は基礎研究のレベルはさほどではないが、産業化は強い。政府の振興策、KFDAは米FDAのような官庁になろうとしているが、それでも規制はゆるい。米国は参入企業数が非常に多く、再生医療では普通の医薬品のようなblockbusterは生まれにくい。日本は政策が駄目で、company-orientedな政策を取る必要がある。

バイオのstart-up企業には特に政府の支援が必要、日本は基礎力が強く様々なアイデアが出てくるが、実用化するのにはみな海外の企業。日本は政府が企業を保護していない。韓国は政府が企業を保護している。医薬の化合物の特許と違い、再生医療では例えば培養法は公知で、特許では保護できない。ノウハウを持った人間が移れば、どこでも実施可能で知的財産では保護しきれない。医師がまねることができるのは、危険なことだ。

S.Bioは7.5年経た企業（従業員25名程度）であるが、そのころは臍帯血の細胞がブーム（第一世代の幹細胞企業）、我々は第二世代の幹細胞治療企業。自家線維芽細胞、ヒトES細胞、角膜（これは日本がトップ）、免疫細胞治療が四本柱。韓国でも投資家は再生医療企業に対して結果を求めている。製造施設に金をかけることはできず、臨床試験を行うための細胞を製造するための、受託製造に関する需要は高まっており、CMOとしてもビジネスを行う。細胞治療は量を追い求める世界ではなく、少量高価格の世界。

弊社の製品は、国民健康保険には収載されていないが、保険公団は薬価を抑えたいがる。KFDAの問題は、品質、品質とQCに要求が多いこと。最初は5つの試験でよかったのが、現在は16もの試験を行わなければならない、当然、コストがかかり価格にも影響する。KFDAも経験をつんできたのだから、もっとcompany-friendlyの規制に変えることを考えるべきだ。昨年、幹細胞製品が初めて2品目承認されたが、とても高く、一般人には買えないレベル。売れないと、R&Dに回すお金が入らず、製品も出ないという負のサイクルに陥る。

Q1 製品の開発（臨床試験、製造施設、販売承認）にあたり、法・ガイドライン等で定められている部分（GMP, GCP, GTP等）において、当局の運用に係る部分で、ギャップはあるか？

現在、国内で医薬品の開発に関連した臨床試験、製造施設及び製造品目許可、承認等のすべての事項は、薬事法及び同法施行規則に規定されており、詳細は食品医薬品安全庁（KFDA）通知、訓令、指針やガイドラインを介してご案内している。関連法規と規制当局との間のギャップはないと思う。

Q2 御社の製品の開発を遅延させるような規制上の問題はあったか？御社の製品が販売承認を得た際に、最も困難であったのはなにであるか、日本では長期間の審査と膨大な文書が障害となっているとされている。

審査期間と提出資料の膨大さは、国内の多くの企業が直面している問題である。KFDAは、これに対する対応策として、医薬品品目許可中「基準及び試験方法」と「安全性と有効性」の審査を並行して進めることができる制度を設けて審査期間を短縮することができるように支援している。また、既許可製品の適応症追加又は諸変更について提出資料を簡素化することができる規定もある。

Q3 製品の開発に当たり、KFDAによる相談制度は存在するか？あるとすればそれをどのように活用しているか（相談の内容等）。相談に費用はかかるか、かかるとするとどの程度か。

医薬品の開発に関連してKFDAは、“事前相談制度”を運営している。開発前又は開発進行中の電話、メール、訪問、画像などを通じ、担当者と相談することができる。また、「製品化支援センター」を運営して医薬品の製品開発と関連した情報を得ることができる。

Q4 製品製造施設は自前か？細胞の製造は非常にコストがかかり、高額な設備投資が必要と思う。製造コストを削減し採算性を高めるために、どのような対策をとっているのか？

製造及び品質管理に関連して、最適化プロセスの研究と検証を通じ、コスト削減策を用意している。

Q5 （既に製品を販売している企業に対して）製品は保険にカバーされているか、されているとすれば公的な保険か、民間の医療保険か、製品としてカバーされているのか、それとも術技か（両方）？カバーされている場合、製品の使用量に制限はあるのか？

現在当社では許可を受けた製品は、国民健康保険に登録されていない。

Q6 製品の輸送はどのようにして行っているのか（社員が手持ちで輸送、運送会社に委託）？事故が起こった場合の責任はどうなっているのか？保険等があるのか？

当社の製品は、当社の営業・物流担当部署から直接行っている。

Q7 自社の製品で万が一、医療事故が起こった場合にそれをカバーしてくれる保険はあるのか（製造会社を対象とした保険、施術を行う医師・医療機関を対象とした保険）？

保険はかけていない。事故は起こりえるものであるが、今はまだ考えていない。ケースバイケースであるが、皮膚であるので、あっても重大な事故にはならないのではないかと思う。

Q8 実際の治療を行うのは医師であるが、その際の医師の治療技術の管理

企業の責任範囲と医師責任範囲の区分

企業が行う医師への教育訓練

特定施術をおこなう医師への免許制度

現在、当社の製品を使用しようとする医師は、長年の経験が豊富な専門医である。当社製品の特性上、特別な教育訓練は別に進行していないが、当社が主催するセミナー、施術デモンストレーションなどを通じて、医師の技術とノウハウを共有できるように奨励している。当社の製品は標準的な注入手順がある。耳の後ろから米粒大の組織を採取し、それを培養する。4-6週間培養し、凍結する。施術についてトレーニングはするが、特殊なものではないので、医師ならできる。

Q9 御社は今後のビジネス展開をどう考えているか。今後の製品開発の方向性（有望な適応部位）、製造コストダウンの工夫（プロセスの最適化、自動化等）、海外市場への進出等に関する考えを聞かせていただきたい。技術開発を行う上で、特許出願戦略はどのように考えているか。

日本には進出したいと思うが、医師の権利が強いので、まねされるのではないかと？中国はまた別の次元で動いており、制御しがたい。

韓国で再生医療製品を出しているのは、10社程度あるが、前臨床→臨床→承認→販売の全てを経験した

のは5社程度、他は phase 3 はやっていない。弊社は、フルに経験を有する、そのうちの1社である。

(4) Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.

Seoul National University of Science and Technology (ソウル大学とは別の大学) のキャンパス内にある政府の運営するテクノパーク (Seoul TechnoPark) に入居、1階に同社の GMP 適合細胞製造施設があった。同テクノパークはレンタル料が安い、特定の支援を政府から受けているわけではない。5Fフロアの約80%を占有、従業員30名程度とのこと。製造施設は自前であるが、建設に関して特に政府等からの支援はなかった。半年から1年でKFDAの査察が入るとのこと。

Q1 御社の製品は(自家細胞 or 他家細胞)であるが、再生医療は自家~同種、細胞の種類の多様性など、製品(あるいはその原料)の抱えるリスクも製品毎に違うと思われる。韓国では特に自家細胞と他家細胞とで適用される要件に差はあるか?

自家の製品はケースバイケースで phase 1/2 まででよいものと、phase 3 まで必要なものがある。他家は全て phase 3 まで必要、QC も厳しい。

Q2 製品の開発(臨床試験、製造施設、販売承認)にあたり、法・ガイドライン等で定められている部分(GMP, GCP, GTP等)において、当局の運用に係る部分で、ギャップはあるか?

かつては組織工学製品が医薬なのか医療機器なのか定まらない時期があったが、今は医薬として決められており、KFDAにも先端組織工学製品を専門に扱うチームがある。規則は米国や日本の制度を参考にして作成されているが、国際的な meeting で世界的な調和を図るようにしており、世界のトレンドに合わせている。

GMPに違反すると、最初は警告、次は15日間の操業停止、最後は取り消し。委託は、かつては駄目であったが、現在は可能である。

Q3 製品の開発に当たり、KFDAによる相談制度は存在するか?あるとすればそれをどのように活用しているか(相談の内容等)。相談に費用はかかるか、かかるとするとの程度か。

KFDAの下に医薬品、医療機器を対象とした製品化支援センターがあるが、そこでの相談は無料。

Q4 再生医療製品の製造に関してはGTP、GMPが求められるがCPCの設計にそれらの思想を反映するに当たり、要求される特定の施設要件はあるのか。CPCの運営管理の要員に関して、特定の要件・資格(培養の資格等)はあるのか?

特に変わったことはないが、GMPの中身はしばしば改変されるので、それに対応する必要がある。

Q5 製品製造施設は自前か?細胞の製造は非常にコストがかかり、高額の設備投資が必要と思う。製造コストを削減し採算性を高めるために、どのような対策をとっているのか?

特に力を入れているということはない。製造施設はガイドラインに沿って、運営するしかないので、合わせるだけ。

Q6 (既に製品を販売している企業に対して)製品は保険にカバーされているか、されているとすれば公的な保険か、民間の医療保険か、製品としてカバーされているのか、それとも術技か(両方か)?カ

カバーされている場合、製品の使用量に制限はあるのか？

国民健康保険でカバーされている。(カバーされているが、国民健康保険を使うか、使わないかの選択ができる)。製品(薬剤費)だけでなく、施術に関してもカバーされる。使用の用量等に特に制限はない。

製品は火傷(degree 2 or より重度の3)が対象、製造する途中で患者が死ぬと、その分かった費用は当社の持ち出し。先ごろ化学工場の爆発があり、9人以上が3度以上の熱傷になったが、うちの製品で3人は回復したが、4人が死んだ。

今回訪問されたうち以外の3社は保険収載を受けていないが、価格が高すぎて申請をしなかった、あるいは申請したが高すぎて認められなかったのではないかと？

Kerahealの薬価は、税込み440万ウォン/10cmx10cm~20cmx20cm

現在、他家版kerahealを開発中であるが、承認までいけばoff-the-shelfなので、価格はもっと安くなる。

Q7 製品の輸送はどのようにして行っているのか(社員が手持ちで輸送、運送会社に委託)?事故が起こった場合の責任はどうなっているのか?保険等があるのか?

輸送は温度管理が必要なので、自社の社員が行っている、保険はない、

Q8 自社の製品で万が一、医療事故が起こった場合にそれをカバーしてくれる保険はあるのか(製造会社を対象とした保険、施術を行う医師・医療機関を対象とした保険)?

苦情が正当であれば支払いを行うことになるが、これまで幸いトラブルはない。

Q9 実際の治療を行うのは医師であるが、その際の医師の治療技術の管理

企業の責任範囲と医師責任範囲の区分

企業が行う医師への教育訓練

特定施術をおこなう医師への免許制度

教育訓練は必要であるが、基本的に臨床試験に参加した医療機関が提供しているので、治験の過程で十分な経験がある。3つの病院グループ、各10病院で提供(合計で10か不明)

Q10 御社は今後のビジネス展開をどう考えているか。今後の製品開発の方向性(有望な適応部位)、製造コストダウンの工夫(プロセスの最適化、自動化等)、海外市場への進出等に関する考えを聞かせていただきたい。技術開発を行う上で、特許出願戦略はどのように考えているか。

海外(日本、中国)への進出の志向はあるが、お金がかかることでもあり、現状では具体的な検討はしていない。

2. 欧米

以下のスケジュールで、再生医療・細胞治療に関わる企業5社、規制官庁2機関、研究機関1機関を訪問した。訪問先企業は再生医療製品を既に上市している、あるいは phase の進んだ臨床試験を実施しているという観点から選択した。

スケジュール

訪問国	曜日	訪問先
イギリス	2月4日	月 Altrika (Sheffield)
	2月5日	火 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (London)
ベルギー	2月6日	水 Cardio3 (Mont-Saint Guibert)
		TiGenix (Leuven)
ドイツ	2月8日	金 Paul Ehrlich Institut (Langen)
米国	2月11日	月 Genzyme (Cambridge, MA)
	2月12日	火 Beth Israel Hospital (Boston, MA)
	2月15日	金 Dendreon (Seattle, WA)

(1) Altrika

日時： 2012年2月4日 (7:00~9:00)

場所： Altrika社 (Sheffield, UK)

経緯

Altrika社には2年前の海外調査の際にも訪問したが、その後の欧州での Regulation1394 (ATMP 規則) の4年間の猶予期間が終了して2013年から完全施行されるに至った状況下での Altrika社の開発状況をフォローするために再度同社を訪問してヒアリングを行った。

Altrika社概要

「Altrika社は Ilika社の子会社であったが、2012年12月に Regenerys社へ売却された。Regenerys社は、その傘下に Altrika社と Adiposet社を保有することになったが、Adiposet社のRD活動を相互に補完しあう目的でその傘下に入れたものである。Adiposet社のRDは、自家脂肪組織から皮膚細胞を分離単離し、これを元の個人に戻すことにより皮膚老化の遅延、scarの治療に充てようとするもので、化粧品領域、治療領域の両分野をターゲットとしたビジネスモデルを考えている会社である。」

「Altrika社は、素材を基盤技術としており、素材と蛋白・細胞接着などの関連で研究開発・事業を展開しようとしてきた会社であるが、Regenerys社による合併の後には、細胞医療関連の事業に特化するようになってきた。」

Altrika社製品群

具体的な製品として、次の2製品をすでに上市しているが、さらに Cryoskin-Spray についての紹介があった。

- * Myskin: 医師からの依頼により、医師から送られてきた患者皮膚細胞を細胞培養し、マトリクス上に細胞シートを作製し、これを医師に戻し、患者の損傷皮膚、特に熱傷による損傷修復の治療に用いられる。ワンコース2週間かかる。熱傷治療は、緊急を要し、細胞培養に2週間の期間がかかることは、この治療法の欠点ともなっている。
- * Cryoskin-Sheet: 一人のドナーから採取した皮膚より細胞株を樹立しこれを細胞バンクとして保存

している。医師からの依頼によりこの細胞バンクよりマトリックス上の細胞シートを製造し医師に提供する。医師はこれを患者の損傷皮膚に添付し、創傷皮膚の治療を行う。適応症は重度火傷に限定されている。今までに、数百人の患者に使用された実績を有する。Myskin と異なる点は他家細胞を用いた細胞治療であること。製品は-80℃で凍結保存され、6ヶ月の shelf-life をもつ安定な製品であり、緊急の際にも対応が可能なが長所となっている。

- * Cryoskin-Spray: 材料は Cryoskin-sheet と同じ allogeneic な皮膚細胞を用いるが、こちらはスプレーで患者の皮膚患部に塗布して損傷皮膚の治療、あるいは、化粧品目的で使用しようとするものである。他家細胞は、患部局所で増殖して新たな皮膚組織を造成させようとするよりは、細胞から、増殖因子などの多様な蛋白がリリースされて自家皮膚細胞の増殖を助長させるとの作用機序を考えている。治療目的での使用の長所としては、スプレーであるから特別の技術を要せず、誰にでも緊急の際に直ぐにでも使用が可能で、7日後程度で効果発現が期待されている。対象疾患としては、軽度の熱傷、小児科領域での適応を考えており、2013 年度には前臨床から臨床へのステージアップが期待されている。臨床試験開始には、ATMP 規則によることなく、HTA 規則による医師の医療行為としての治療として実施する予定。この際には、当局への申請などの必要はなく、実施大学機関、倫理委員会での承認により小規模（数例）の患者での治験が可能になる。9名の患者を用いる治験を具体的には考えている。

Myskin/Cryoskin 開発の経緯

2000年：細胞を用いるデリバリーシステムとしての Intellectual Property の確立

2002年：糖尿病性脚部潰瘍の Myskin による治療を行い、POC を患者で確認。当時、細胞製剤に関する規則は何もなく、大学当局、倫理委員会での承認のみで、患者での治療試験実施が可能であった。

2003年：クリーンルームなどの細胞培養施設が完成

2004年：Myskin が英国で発売。（当時は、医療機器、及び医薬品を規制する法律はあったが、Myskin のような製品を規制するものがなく、2003年に MHRA と相談した結果、臨床試験なしで有償で医師に皮膚シートを治療用として提供することが可能と判断されるにいった。

2005年：Human Tissue Authority が設立される。これにより、Myskin は HTA 対象医薬品とみなされるようになった。HTA 対象医薬品の場合は、Manufacturing Authorization (MA) を必要としない。

2006年：Cryoskin の開発が進行

2006年：初回の任意の HTA/Inspection が実施された。（一般的には HTA 医薬品が MA を必要としないが、HTA に Code of Practice を提出して、Myoskin に関する研究過程、プロセッシング、貯蔵方法などのデータを任意（ボランタリー）の形で提出して製造承認をえている。）

2008年：Cryoskin を UK で上市（Specials 対象品）

2008年：二回目 HTA/Inspection が実施された

2008年：初回の MHRA/Inspection が実施された（Cryoskin の製造に対する GMP 査察）

2008年：ATMP Regulation が制定され、これにより、Myskin/Cryoskin とも ATMP 対象品とみなされるようになった。

2009年：最初の UK supply license agreement (SLA) が締結された。（specials 対象品は、他の病院での使用、EU 加盟国への輸出が認められているので、そのために SLA（供給ライセンス契約）を結んだものと思われる。ライセンスは一方的に許諾されるものなのになぜ agreement が必要なのか？）

2010年：HTA/MHRA 共同の GMP 査察が実施された。

2010年：Myskin に関し、いままでの HTA 対象から MHRA 対象に変換され、それにより GMP 準拠基準が変更された。

2010年：四回目の HTA 査察が実施された、また、Altrika 社が他の会社の製品製造受託をしているため、その第三者製造過程査察が実施された。

2010年：三回目 MHRA による GMP 査察が実施された。(Myskin/Cryoskin)

製造関係のライセンス

Altrika 社が持っている製造関係のライセンスは、

HTA ライセンス (M11020)

MHRA ライセンス (M36108)

Specials Manufacturing License：(個別製品に許諾されるものではなく、製品群に対し許諾される)

Full Manufacturing License：(2011年に許諾されたが、どのような意味をもつのか不明)

細胞治療に対する GMP 証明：(これにより査察頻度が少なくなるなどの特典が得られる)

Myskin/Cryoskin の今後の予定

Myskin は、従来 HTA 対象品として臓器/細胞のような取り扱いで販売されてきたが、2008年 ATMP Regulation の制定、2013年からの完全実施により、Myskin は ATMP とみなされた。また、Myskin の場合、製造が routine basis なで Hospital Exemption のスキームで販売を継続することは不可能と考えられる。従って、販売を継続するのに EU 中央販売承認を得る必要がある。Altrika 社は、Myskin がいままでに 150 名程度の患者で使用され、その Historical データでもって安全性有効性を示し、EU 販売承認を申請する予定とのこと。

ECDirective2004 (販売承認 Directive) では、申請に使用するデータの規定があり、Historical Value でもって申請するのは不可であるが、Altrika 社は、重度熱傷が orphan 的で、Directive2004 が要求しているデータを取得するのは困難なので Historical データでもって販売承認が得られると、楽観的に考えている。

Cryoskin に関し、今後の RD として次のことを考えている。

* 自家脂肪組織のバンク作製：Cryoskin は自家皮膚細胞を用いているが、より普遍的で有効性が高まると考えられる脂肪組織幹細胞を使用するようなバンク作製に取り掛かりたいとのこと。

* Cryoskin-Spray の治験の実施。

Cryoskin-Sheet は、2008年より上市しているが、MHRA と相談した結果、この製品は“医薬品”として分類されることになった。しかしながら、Cryoskin は以下の条件を満たすことから、販売承認の取得義務づけられない“Specials”と認定されることになった。

- ・ 医師からの要請で製造される医薬品であること
- ・ Cryoskin と同等な治療法が存在しないこと
- ・ Cryoskin を必要とする患者集団 (Patients Group) がいること。

Cryoskin は“Specials”分類なので、EU 内他国への輸出が可能である。“Specials”条項の取り扱いは各国でまちまちである。独などではまだ実施もされていないので販売はいまのところ不可である。今後とも欧州で何ができるか検討してゆきたいとの事。Cryoskin の追加適応症として、糖尿病皮膚潰瘍など

が考えられるが、治療効果があったとしても皮膚潰瘍の患者数が相当数になるので“Specials”としての分類からはずされて、皮膚潰瘍での臨床試験のみならず、新たに重度火傷でも臨床試験を行い、通常医薬品としての販売承認を得る必要があるなどの問題が生じる。

治療費／償還

「Cryoskin/Myskin の治療費は、基本となる費用は 2,000 ポンド程度で、それにシートの面積により 9 ポンド/cm² 加算される。ワンコースの治療費は約 10,000~15,000 £ 程度とのこと。通常二週間ごとに医師の要請により細胞シートを提供していくが、必要なくなれば最大で 6 カ月程度でその患者の細胞は廃棄される。」

「細胞医療の治療費は高価なものになる。両薬剤とも健康保険償還の対象となりうる。どの程度の治療費がカバーされるかは、治療を施行した病院によって異なる。病院の予算の程度、残高によるが、場合により 100% 償還されることもある。ほかの併用された他の薬剤費用も償還される。」

化合物責任

「Altrika 社は、化合物責任の保険に加入している。その保険費用は、一般的には類似薬剤の過去の事故発生率などから計算されるが、細胞治療の場合は過去の実績がないため、保険費用算出が困難である。Altrika 社が支払っている額は、そう高価なものではない。」

海外情勢

「細胞医療に対する考え方は各国により全く異なり、海外展開を考える際には注意を要する。規制の中で、治験を開始できる条件は、各国で同じようなもので、スタート点では、各国に差がないといえるが、その後の対応が異なってくる。たとえば、次段階の臨床開発に進む、あるいは発売承認申請を行うときに、どのようなデータを必要とするか、治験がどのような方法で行われたか、コンプライアンスの状況がどうであったか、など、多くの点で各国の対応が異なってくる。FDA/CBER は、最も厳格な姿勢でのぞみ、それに比べると EU 各国はより Flexibility がある。」

「EU 域内でも、ドイツをはじめとする北欧各国は、厳しい見方をしており、EU Regulation に完全準拠の方針であるが、Hospital Exemption などの Exemption Provision の多用には懐疑的である。Special 条項は、これが Directive 内の規定なのでドイツではまだこれを実施もしていない。それに対し、イタリアスペインをはじめとする南欧系の加盟国は緩やかな規制、たとえば named-patients 方式を重要視している。このような各国の規制状況を見極めて開発方針を策定する必要がある。」

「世界的には、米国が最も厳しい規制を取っている。興味があるのは、メキシコ、ブラジル、インドなどの各国で、殆ど規制がない国もある。Altrika 社は、メキシコ、ブラジルでの開発を重点的に考えている。」

「日本は、開発を行うのにはひどい状況である。日本で allogeneic な細胞医薬品を開発できるような状況ではないと思っている。」

日本の規制に対する希望

「規制の形式よりも、運用の面で柔軟なものにしてほしい。同じ細胞医薬品であっても、対象疾患により、対応は全く異なってくる。重症熱傷のような、致死性で、代替治療のない疾患を対象にする場合と、たとえば化粧領域での細胞療法を同じレベルで規制するのは正しくないと思われる。」

ビジネス

細胞医薬品の開発を考えるとときに、

1. Clinical Acceptance が非常に重要である。なぜ、この疾患で細胞医薬品を必要とするのか、開発の初期の段階で考慮しておく必要がある。
2. 法規制をいかに準拠しながら開発を推し進め、また Market Entry 戦略を固める必要性
3. Cost of Good Supply (CoGS) : 良い製品を適切なコストでいかに提供できるか、を常に念頭に持つ。
UK Cell Therapy Catapult 会長は、多少の変化しかもたらさない分野へ細胞治療を持ち込むべきではないと、話している。細胞医療は高価な治療なので、それに見合うような効果をもたらす領域を目指すべきである。
4. 自家細胞治療は、スケールアップに伴う大きな経済効果をもたらさない。自家細胞を使用する限り、患者数が 100 倍に増えたとしても、100 倍の施設が必要になり、自家な細胞医薬品の場合は、スケールメリットがあまり生じない。患者数が 100 倍になれば製造施設なども 100 倍になる可能性がある。施設のみならず、細胞医薬品は、労務費集約型なので、患者数の増加は販売額増にはつながるが、利益増にはなかなかつながらない。他家細胞治療の場合は、スケールメリットは大きい。

(2) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

日時： 2012 年 2 月 5 日 (14:00-16:00)

場所： MHRA (London, UK)

経緯

イギリスは、EU Regulation、Directive の UK 内実施体制を EU 加盟国でもいち早く整備した国であり、しかも unlicensed products の取り扱いに最も積極的な国と思われたので、Exemption 条項の取り扱いを中心にヒアリングをしてみることにした。MHRA オフィスは従来テムズ川沿いの高層ビルにあったが、昨年バッキンガム宮殿に近い場所に引っ越し、総勢 1,000 名程度の人員がこの新オフィスで業務を行っている。

内容

Licensing Division は、300 名の陣容で全ての申請、評価、許諾、相談の業務を行っている。対応品は、EUTCD あるいは、Blood に関する EU Directive が対象としている移植、輸血などの治療法を除く全ての医薬品(医療機器は除く)を対象としており、申請は、治験申請から、製造承認申請、GMP/GLP 査察、一部医薬品(中央販売承認を忌避し、国別販売承認を希望するような医薬品)の販売承認を行っている。

ATMP に関する種々開発上のアドバイス、相談業務も行っているが、このような相談業務を一元化したような機構はまだ MHRA にはできていない(ドイツでは Innovation Office が、フランスではその類似のオフィスができています。フランスでは、機構改革ができた直後でもまだ完全には安定しておらず、アポが取れなかった。相談窓口の Innovation Office からどのような経路で専門家を集めるのか SOP が確定していないためとのこと)。ATMP に関する相談は、95%が大学アカデミア機関からのもので、治験承認まで

のプロセスと実施しておくべき必要事項に関するものが多い。

(全臨床段階から、販売にいたるまでの通常の ATMP 製品、及び unlicensed product に関する Exemption 対象品についてのプロセスについて説明があった)

Unlicensed product には、Hospital Exemption、Specials 条項、Compassionate 条項、Conditional Marketing right 条項の対象となる医薬品が含まれ、治験承認、販売承認なしに患者に投与することが認められている。

通常の ATMP 医薬品で、GMP/GLP 準拠の程度がよく質問される項目であるが、開発段階の相違により準拠しなければいけない範囲は異なってくる。商業ベースになった時には、full compliance の GMP 準拠が必要で、各試験、各製造プロセスの Validation が完全に取られている必要がある。

前臨床段階では、GMP 基準よりも GLP 基準のほうが重点的な査察対象で、臨床段階では、製品品質の均一性 (Specification) が保持されているかどうか、重点項目になる。各段階で具体的にどのように違うかを述べるのは、ケースバイケースで判断することが多いので、明確な違い、基準を説明するのは難しい。“Practical”な対応をしている (説明の中では、practical という言葉が何回もでてきて、柔軟な方針で対応していることを強調していた)。基本的な考え方は、開発初期段階では、開発しようとしている製品の一定の製品特性 (characteristic) を保持しているような製造方法が確立し、一定範囲のスペックで、その均一性が証明できること、後期では、製造工程の管理が十分に行われ、Documentation の整備が完全に行われて Pharmacovigilance の追跡性が保証できること、などということができる。

製造承認は、特定化合物に与えるのではなく、化合物群に対して与えられる。承認の基準は、GMP をどこまで準拠できる体制にしているかどうか、施設、生産管理体制など。承認の有効期間というものではなく、GMP 査察を 2~3 年ごとに行い、パスをすれば次回の査察まで製造を継続することができる。

Hospital Exemption 対象品の製造でも GMP 査察は行い、製造記録を元に、“non-routine”の製造かどうかの判断も行う。Hospital Exemption の管理について MHRA が行うのは製造承認だけで、そのほかの面は完全にノータッチである。もともと、Hospital Exemption 対象品は、医師が患者の治療のために、まだ販売承認されていない医薬品を使用することにあるのだから、MHRA の管理ということはない。Hospital Exemption 対象品かどうかの判断も MHRA は行わない。行うのは、non-routine manufacturing かどうかである。non-routine 条項に違反していれば、製造承認が撤回されることになる。MHRA は non-routine 条項のガイドラインを出して、一般製造との違いを説明している。Hospital Exemption を用いて治療を行う場合、Ethical Committee あるいは、大学の IRB 的組織の承認が必要かどうかは、医師側病院側の考え次第である。UK 法律では規制していない。

Hospital Exemption 対象品の製造に関して、委託製造を行うのは可能である。Non-routine である限り、委託であっても、どこで製造されてもよく (ただし、他国からの輸入はダメ)、その病院内で使用される限り、unlicensed product を治療に用いることができる。

(Hospital Exemption は 2 年前に ATMP Regulation Article 28 が発布されたときよりも、幅広く解釈されていわゆる日本の医師法による治療に近い形で実施されているようだ。)

(欧州で ATMP 製品として中央承認された薬剤は一品だけで (MHRA から、直近に遺伝子治療薬剤が EMA で承認されたから 2 剤になったとのコメントがあり)、このことは、ATMP 開発にかげりが見えてきていことで、将来性に疑問が出てきているのではないかとの、当方からの質問に対して)
最近の 5 年間の臨床試験に入った化合物の数を見ると、全体では減少傾向にある。しかしながら ATMP の数は増加傾向にある。さらに直近の一年間ではその増加率はさらに高くなっている。このことは、ATMP に関する RD 活動が年々活発になっていることを示唆するものである。

Specials は、named-patient 使用になり、使用患者が非常に限定されている。Specials は、輸出/輸入して使用することも可能だが、輸出先の加盟国で specials が法制化されていなければ輸出できないことになる。Specials 条項は、ドイツ、フランスではまだ整備されていない。英国が最も早く良く整備実行されている。

MHRA が行っている ATMP に関する相談では、法規制に関する相談、特定化合物に関する科学的相談、それらを含めた幅広い事項などの相談を行っているが、法規制に関する相談は無料で行っている

現在、英国で治験が行われている ATMP は約 20 個。ATMP の中でも、遺伝子治療に関する ATMP が多い。

ATMP の製造承認を与えられた施設数は約 120 施設程度で、そのうち 90% が大学病院関係。

委託製造を禁止していることはない。特に、大学医療機関では、多くは、他の CPC 施設、特に他の大学等にある施設に委託して生産しているようである。細胞培養などの生産は、施設、ノウハウなど、専門家によって実施される方が安全性経済性の点で優れている。Exemption 条項でも禁止していることはない。但し委託生産場所も製造承認を取る必要があるし、GMP 査察をうける義務がある。

ATMP 医薬品による治療費の償還に関して管轄しているのは別の機関。MHRA はコメントする立場にない。

(3) Cardio3

日時： 2012 年 2 月 6 日 (10:00-12:00)

場所： Cardio3 社 (Mont-Saint-Guibert, Belgium)

経緯

再生医療分野では、多くの開発会社は皮膚、骨領域を狙った細胞医療を行っているが、Cardio3 は、心疾患での細胞医療治療薬の開発を行っており、しかも P3 フェーズでの臨床開発を行っている最も先行している会社なので、同社からヒアリングすることは有意義と思われ訪問することとした。

Cardio3 社概略

血管系、心疾患、心筋梗塞などの心臓を起源とする疾患を対象に再生医療治療薬の開発に特化した会社。Mayo Clinic で開発された Cardiopoiesis Platform を占有技術としており、この新規プラットフォームにより多機能幹細胞を新規心臓系前駆細胞に導入することが可能になり、この方法により HF (Heart Failure) 及び心筋梗塞 (AMI, Acute Myocardial Infarction) に対する開発候補医薬品を見出してきた。最も先行している製品は C3BS-CQR-1 (C-Cure) で、患者自身の骨髄より採取した体性幹細胞を、体外で

Cardiopoiesis カクテルにより誘導された心筋前駆細胞であり、この細胞を患者自身の心臓に注射投与する再生医療治療方法。2012年11月にベルギー当局から、P3臨床試験を実施する許諾を得ている。HF患者でのP2試験では、LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) 機能に対する効果として、対象群の3.6%の改善効果に対して細胞投与群では18.1%の改善効果を示した。さらに、細胞投与群では、統計的に有意な運動機能の改善が観察された。

ヒアリング内容

C-Cure 関係

「Cardio3は2007年に設立され、直後にC-Cureの製造、臨床試験の開始を始めた。臨床試験は通常の治験承認(CTA)を受けて開始したが、治療法の特性上、P1試験を実施することなく、患者を用いるP2試験から開始した。」

「2010年から45名の患者をリクルートしてP2試験を行い、運動機能の改善など、QOLの改善で臨床アウトカムの大きな全般的な改善を証明することができ、十分満足できる結果で、この結果をもとにベルギーでP3を実施する承認を得ている。」

「P3試験では、240名の患者をリクルートする予定で、ベルギーのほかにもUK、Italy、GermanyなどとともにBrazilも含めて多施設で実施する予定。対象疾患は虚血性及び重症心疾患で、年に4回以上の入院を繰り返してintensive careを受けている患者を対照とする予定で、better shape of life、active lifeなど、QOL改善を主たるエンドポイントとし、医療経済効果についても考察していく予定。」

「2015年にEU中央販売所承認を得ることを目標にしているが、上市時の製品価格は12,000ユーロ程度と見込んでいる。当然、保険制度による医療費償還を可能にしなければいけないので、各国のSocial Securityオフィスとコンタクト相談していかなければいけない。上市時には、一つの国で一箇所のセンターを作って、そこで患者骨髄の集約を行う予定。一センター/国で十分患者に対応できると思う」

「患者の骨髄から心筋幹細胞を作成するが、骨髄の取り扱いに関しては長い経験の蓄積があってその取り扱いに関しては熟知している。骨髄の段階では、安定性が高いので取り扱いに時間的余裕があるが、心筋細胞を作製した後のshelf lifeは非常に短いので早期に患者に戻す必要がある。」

「C-Cureは心筋特異的である。このような幹細胞を得ることができるのがCardiopoiesisの特徴。心臓は複雑な臓器のように見えるが、実は非常に簡単なArchitectureをしている臓器で、筋肉の塊のようなもので、その機能も血液を送り出すポンプ機能だけの単純なものである。腎臓などと比較すると比べ物にならないくらい単純であるが、心疾患はひとたび罹患すると生命の危機につながるが、その原因も単純で心筋の機能劣化だけによるもので、心筋機能を回復させるだけでよく、再生医療の格好のターゲットである。再生医療では必要とする場所に的確に担当細胞をデリバリーしなければいけないが、心臓の場合には、それも容易。」

「開発段階で最も苦労したのは、ウイルス否定試験である。米国はプロセス管理validationなどが重要な検討項目であるが、欧州当局はウイルスのコンタミにうるさい。自家細胞を使用する場合は、自家オリジンを自家に戻すので、新たな疾患の発現可能性は少ないとされているが、欧州当局はとにかくうる

さい。相当の時間をさいて $-\log 8$ までのウイルス否定を証明してきた。」

「C-Cure の総医療費がどの程度になるかまだ不明であるが、50K€/コース位かもしれない。Dendreon 社の前立腺ガン治療の CD54 細胞治療法は、600 万円位の治療費で、6 ヶ月間の延命効果が得られるのみである。そのためか、発売直後の急激な販売額上昇にもかかわらず、現在では、落ち込んでいる。医療経済効果に関して、コストベネフィットの対比は非常に重要な検討項目と考えている。」

「現在は主として虚血性心疾患を対象に考えているが、適応症拡大の方向としては、肝硬変にともなう心臓発作、糖尿病に伴う虚血性心疾患、乳がん患者に対する放射線療法に伴う心疾患、非虚血性心疾患など、多くの種類の心疾患を対象に考えたい。いずれの疾患でも、心幹細胞で十分治療が期待できると思われる。」

「患者から採集した骨髄は凍結されて CPC (Cardio3 社内に CPC がある。) に送られ、CPC で骨髄からの心筋細胞への分化、増殖のプロセッシングが行われる。できた心筋前駆細胞は再度病院に送られ、患者の心臓に直接投与される。」

「商業時には、EU 加盟国、一国あたり 20 か所程度の病院で骨髄採集ができるようにし、全てが Mont-Saint-Guibert/Belgium の CPC に送付されて処理されることになる。現在の CPC は、年間あたり 500 検体程度を処理しているが、商業時には 10K 検体の処理が可能になると思う。Dendreon 社の例では、患者からのリンパ球を採集してから 3 日以内に処理を行わなければいけないので、全米で、サイトを 200-3000 箇所作って患者対応を行い、それが 3 箇所のセンターに送られてリンパ球の処理が行われる。凍結で輸送可能なのは大きなメリットである。」

「Allogeneic な幹細胞を心筋梗塞の治療に用いようとする、最初に組織適合性抗原をマッチングさせるには、2,000 名程度のバンクを作る必要がある。マッチングができたとしても、多少の抗原性は残るので、一回目の幹細胞移入は可能でも、2 回目以後は、アナフィラキシーの危険がありできないと思われる。また、allogeneic な細胞を使用すると、免疫抑制剤治療を必要とするが、免疫抑制剤は一般的に心臓に対して毒性がある。心疾患を治療するために allogeneic 細胞と、心毒性薬剤を同時に投与するという皮肉な結果になる恐れがある。クローン病のような慢性疾患には、allogeneic な免疫抑制的に作用する間質幹細胞が使用できるかもしれないが、クローン病などは Cardio3 の興味の対象外。」

「Cardio3 が R&D 展開しているのは、allogeneic 細胞ではなく、血小板溶解物 (lysate)、あるいは、C-Cure のような心筋幹細胞 lysate を治療に用いられないか、という研究。いずれにしても、心疾患の治療薬市場は、2Billion€以上の市場性がある。」

「早期承認制度が日本で導入されるようであれば、日本市場への進出も検討してみたい。」

委託生産に関して

「Cardio3 が自社製品のため外部委託したことはないが、外部からの委託を受けて生産したことはある。委託生産する場合は、当局からの製造許可を受けておかなければならないし、GMP 査察の対象となる。」

「C-CATH 生産では、ISO 認定を受けているが、この場合、製品の品質が確保されている体制ができていれば ISO 認定がもらえる。GMP の場合には、製品を生産するプロセスの正当性、管理体制、生産する施設人員の体制、製品の品質を保証するための基準、試験、証拠、それを確認する管理部門などすべての項目を実施しなければいけない。ISO に比べると、GMP のほうが格段に厳しい。当然 C-Cure 生産は GMP 準拠。製造許諾は、GMP 基準を受諾しているかどうかで決まってくる。」

資本

「Cardio3 設立時には、52M €の資本を集めた。今までの総額は、250M€位で、内、18M€は政府からの助成金。」

C-CATH

「C-Cure を心臓の梗塞巣に的確に細胞を注入するために開発された製品で、穿孔(perforation)を引き起こすリスクを軽減しようとしたものである。ステントなどの既存カテーテル製品を取り扱える医師にとっては C-Cath も容易に取り扱える製品であり、C-Cure 治療を行う医師には十分な説明を行い、必要に応じて実施訓練もするが、特にライセンス制など取扱者を限定するような処置は取っていない。ISO 基準に合致するような品質管理システムの構築を終了しており、CE マーキングを取得するための手続きも終了している。」

実際に製品を見せてもらったが、通常のス TENT 挿入カテーテルと同じで、細胞注射できる機能をもたらせたところに新規性があるとのことで、一回の注射で 100 万レベルの細胞数を容易に注入できるとの事である。プロトタイプのようなものではなく、すでに商品そのものである。

施設見学

CPC 施設を見学させてもらった。印象は次の通り

- ・細分化されて小さい無菌室が 3~4 室あり、ここで骨髄の処置をしている。大きい無菌室で大勢のヒトが作業するより、小さい部屋に細分化したほうが菌汚染の可能性が低いので考えられた施設と思った。
- ・CPC 全体として、無菌性のクラスは低いような印象を受けた。無菌室内にある無菌ボックスでの作業が中心となるので、全体の無菌性の確保は低いレベルで差し支えないのかもしれない。
- ・滅菌汚染器具の動線がクロスしないように工夫されていない、と思われた。
- ・液体窒素凍結なので、凍結設備、解凍などの付随設備が多く見られた。
- ・P3 治験段階なのに、商業時を見据えてこのような CPC を建設したと思われえるような規模である。

(4) TiGenix

日時： 2012 年 2 月 6 日 (14:00-15:30)

場所： TiGenix 社 (Leuven, Belgium)

経緯

今年度になって ATMP 販売承認を許諾された遺伝子治療材を除けば、欧州で唯一の細胞治療剤の中央販売承認を受けた会社なので、是非訪問したいと考えていた。

会社概要

Leuven/Belgium をベースとする細胞治療製品を開発販売する会社で、その製品 ‘ChondroCelect’ は、EMA で承認された唯一の ATMP 細胞治療薬である（加盟国それぞれでは、ATMP と見なされないで販売承認されている薬剤はある）。その基本的技術は、ヒト脂肪組織より成人幹細胞を分離する方法で、これを利用して ChondroCelect のみならず、P3 臨床開発品を含めていくつかの臨床開発ステージパイプラインを有する。

TiGenix 社製品群

ChondroCelect：2009年にEMAに販売承認された自家の軟骨細胞を用いる軟骨組織治療剤で、欧州で販売を展開している。

CX601：他家由来の脂肪組織由来成人幹細胞を用いる薬剤で、クローン病での肛門周辺瘻孔の治療薬として P3 治験中。Allogeneic な細胞を用いているのが特徴で、オーファン指定を取得とのこと。

CX611：他家由来の脂肪組織由来成人幹細胞を用いる薬剤で、リウマチ関節炎治療薬として P1/II 治験中

CX621：他家由来の脂肪組織由来成人幹細胞を用いる薬剤で、他の自己免疫疾患として P1 治験中

CX603 は開発を中断している。TiGenix 社でのパイプラインで特徴的なのは、ChondroCelect を除くと Allogeneic 細胞を中心に開発していることである。Mesenchymal 系あるいは脂質系の幹細胞は、免疫抑制的に作用するので、このような細胞では、ホストで拒絶反応が起きにくいこと、その免疫抑制作用により自己免疫疾患などの治療にむいている可能性あり、その RD を Allogeneic 細胞／自己免疫疾患に向けている。しかしながら、Allogeneic 細胞はやはり抗原性があるので、頻回投与は無理で、一回投与しかできず、それにより臨床効果を発現させなければいけない、ということになる。

ChondroCelect 開発経緯

「当時、軟骨組織の成長にどのような細胞が関与し、またそのような細胞が実際に軟骨組織を造成させる可能性があることがすでに学問的によく理解・証明されており、そのような細胞が損傷軟骨の治療剤となりうるものが当然のように予想されていた。その細胞を臨床開発するための最初のステップが単離増殖で、それにまず成功した。次に行ったのが、動物実験での Proof of Concept であった。動物実験では、いかに臨床に対応するようなモデルを用いるか、いかにして長期的な評価を行う事ができるかに焦点をあてて検討した結果、Goat を用いての Ectopic Cartilage Formation で、これによりヒトの細胞が実際に Goat の体内で軟骨組織を造成させることを証明した。」

「ベルギー政府は、重度の軟骨損傷患者で P1/2 試験を省略して P3 試験から開始することを容認した。理由としては、この細胞製品は、ATMP とみなされる物であったが、ATMP Regulation(1394)ができる前であったこと、細胞が既知のもので、体内に存在し、安全性が高いと判断されたこと、既存の治療法が Microfracture と呼ばれるヒトに対して侵襲的な方法しかなかったことから、早く既存法との比較臨床試験を実施したほうがよいと判断した模様である。」

「P3 試験を実施する際に GMP 下での細胞生産が必要であり、そのことをチェックできるような試験系も同時に完成終了していなければならないが、細胞の Characteristics、Potency、Viability、密度など、製品特性を規定できる試験系は、P3 用細胞を製造する前に完成させてあった。製造法も、すでにある方法の validation を一部行って完成させていた。」

「P3 試験には、2001～2002 年の間に 120 名の患者をもちい二重盲検法で実施した。最初から P3 からスタートするので、ある意味ではキャンブルに近かった」

「Clinical Outcome の評価項目としては、Clinical benefit (QOL などの生活指標の総合指数) を使用し、3 年後の評価を primary endpoint とした、5 年後での Clinical benefit で効果も評価した。3 年後の評価では、対象群に比べて細胞投与群では、Clinical benefit は統計的有意差をもってより顕著に改善していた。3 年後を経過すると、改善率は一定になりそれ以上に増加することはないが、悪化することもなく依然として対象群にくらべると有意に高い改善率を示していた。5 年後の医療経済学的な評価も高い高い評価であった。」

「P3 試験もいくつか行い、上市する前には総計 250 名程度の患者に投与してその効果の確認を行った。」

「ChondroCelect の適応症としては、severe な Cartilage Defect 疾患であるが、mild な疾患は考慮の対象外であった。理由としては、重症患者ではメディカルニーズが高いのに比べて、mild な患者を対象とするのでは、薬剤単価が高いので Pharmacoeconomics で良好な結果が得られないこと、mild な疾患では既存の対照療法で十分な治療効果がえられていることなどでメディカルニーズが少ないことを考慮した。」

製造

「ChondroCelect の製造にあつたて、最も経費のかかるのは労務費であつて CPC 設備投資ではない。したがつて、製品コストを下げるためには、いかに工程を単純化させて経費削減につなげるかであり、TiGenix 社ではこのような努力により相当のコストダウンに成功した。自家細胞を用いる限り、オートメ化などで作業を集約化できないため作業工程を効率化して労務費の削減を行った。高薬価である問題を解決させる根本策は allogeneic 細胞を用いることである。委託生産などはコスト削減につながらないし、今まで委託生産を行ったことはない。」

輸送・処理

「軟骨組織は冷蔵温度、最終製品は室温での輸送。患者からの軟骨組織の採集は、周知の技術で、当分野の surgery ができる医師であればだれにでもできる。国あたり 20 か所のサイトと医師でカバー可能であり、採集された組織は Leuven (TiGenix 社施設がある場所) に送付されてここで Cell Processing される。センターとしてはここの一か所で EU 全体をカバーできると考えている。」

治療費の償還

「保険で償還されるかどうかは、この事業を成功させられるかどうかの大きな問題。各国の Social Security Office と相談しているが、非常に困難な道程である。昨年にオランダで国家保険償還対象になることが決まったところで、今後ほかの国でも何らかの保険償還が決まっていだろうと楽観視している。ChondroCelect の売上高はそれほど大きくはない。現在のところ、年間 10 億円単位の売上高であるが、伸びない最大の問題点が保険償還である。薬剤費用は 19K€程度で、全体の治療を加えると、40K€程度になるから、個人では支払える額ではない。」

「リスク管理計画も作成しているとのことであつたが、リスク管理は、最近の有害事象管理で、単なる事象のモニタリングだけではなく、それを予測し対処する方法を考えておかなければいけない、とする

のが ICH など、行政当局の考え方になってきている。」

医師の訓練

「軟骨組織を採取する方法は、難しい手技ではないが、培養した軟骨細胞を Cartilage に戻す手技は、治療の結果に大きなインパクトを持っているので、TiGenix 社は、医師の訓練には注力している。この移植の手技は、すでに知られている Characterized Chondrocyte Implantation (CMI) と呼ばれる手技で、比較的困難な手技である。医師には豚を使用して適切に訓練を行っている。このような訓練を積み、能力が十分とみなされると TiGenix より certify される。ベルギーには既に 20 名の certified physician がおり、これからも一国あたり 20 名程度を養成していく予定」

日本の早期承認制度に関して、

「国家保険償還の対象になるかどうか、成功できるかどうかの鍵、とのこと。ChondroCelect が 2009 年に上市されたものの、いまだに十分な revenue を確保しているとはいえない。これは、償還対象になったのが、オランダが昨年決めただけで、ほかの国はまだ様子見の状態」

(5) Paul Ehrlich Institute

日時： 2012 年 2 月 8 日 (9:00-12:00)

場所： Paul Ehrlich Institute (Langen, Germany)

経緯

ドイツで ATMP を統括している部門が PEI であり、再生医療の法規制についてヒアリングするのは、ドイツではこの機関以外にはない。2 年前に PEI を訪問し、ATMP に関してのヒアリングを行ったが、そのときに比べるとそれぞれの運用の仕方が固まりつつあるという全体的な印象を持った。

Manufacturing Authorization の判断基準

ATMP の開発で最初にしなければいけないのが Manufacturing Authorization である。ATMP は、多くの場合、大学・病院などの医師の臨床研究が先行するが、特にそのような個人／医師が製造許諾を得るのは容易なものではないものの最も重要なステップとなる。許可を判断する最も重要な点は、製品(細胞)の品質が十分に保証されているかどうかの点にあるが、製品の開発段階に応じて焦点をあてる項目が異なってくる。最初の段階では、製造施設が満足のいくものかどうかを重点的に評価する。ついで製造にかかわる人員に対する教育訓練がどのようになされているかどうか、特に GMP 精神を周知しているかどうか。病院・医師の場合には、特にこの点を周知させる必要がある。どの程度で合格点かどうかはケースバイケースになるから一概にはいえない。徐々に品質管理法、validation study の結果の評価、など判断基準の焦点は異なっていくが、商業ベースでの判断はフルの GMP 規則の完全遵守ということになる。

中央審査と加盟国審査に分かれた理由

全ての ATMP 関連申請に関して、治験、製造の承認を行うのは各 EU 加盟国が行い、EMA が中央審査を行って EU 全域での販売承認を行う。EMA が中央審査を行うのは、ATMP 領域が全く新規分野であり統括された判断が必要であること、集約させて統一的な基準を形作っていく必要があるため。治験・製造に関して各加盟国に一任させているのは、①歴史的な背景があり、従来から医薬品の治験製造を各加盟国に任せていた経緯があり、それを取り上げるのには抵抗感があったこと、②各 Local Authority が、製品開発

を何らかの形でコントロールしたいという意識を満足させるため製造、治験の許諾権を与えている、③すべての許諾権を中央化してしまうと National Professional の育成が困難になる、④National Interest を何らかの形で保持したい、というような理由が考えられる。

臨床データの汎用使用の可能性

臨床データの使用に関して ICH の議論が進んでいるが、EU においては、民族の違いを理由として他国（特に、アジア、中東）で得られたデータを販売承認申請のデータとして使用できないということはない。治験が質的に量的に的確に安全性有効性を証明しているかどうかを正当に評価して承認適正を行っている。一般的には、アラブ系での治験データはこのような意味では使用し難い。米国で行った治験データのみを用いて販売承認申請することも可能である。

Hospital Exemption で得られたデータが申請に使用できるかどうかに関して、元来 Hospital Exemption での患者への薬剤投与は有効性安全性を確認するために投与をするのではなく、医師が、ある患者にとってこの治療が最も望ましい、と考えて薬剤投与するのであるから、データの取得にあるわけがない。したがって、このような手法は”is not good instrument for drug development”という表現を使って、Hospital Exemption データを POC (Proof of Concept) の目的のために使用することに批判的な考えを示していた。

Hospital Exemption 条項に関して

Hospital Exemption の場合、治験承認を得る必要もなく、倫理委員会の承認、ましてや EMA の販売承認を得ることなく薬剤を患者に投与し、その対価を支払ってもらうことができる（対価を払ってもらう、ということに関して、Hospital Exemption 薬剤は、販売とは異なると、断っていた。オランダでガンワクチンを Hospital Exemption で患者に投与しているが、これは病院内での投与であって、マーケットに出ているということではない、とのこと。）必要なのは、製造承認だけである。ドイツでは、製造承認申請の際に、製造に関するドキュメントに加えてその薬剤の前臨床試験データ、臨床データも提出してもらう。

これらのデータ、即ち臨床データ（その薬剤のヒトでの投与実績とその結果）、patient care（その患者の治療をどのように行い、どのようにしようとしているのか）及び market condition（この疾患を治療する薬剤がすでに存在するかどうか）等を総合的に判断して製造許可を与えるかどうか決める。

これは、その薬剤がヒトに投与するのに必要な根拠を持っているかどうかを判断するためである。（この点は、MHRA/UK の場合と全く異なる。UK では、Hospital Exemption 条項による医師による患者の治療は全く医師の判断に任せているが、ドイツでは医師の判断に加えて Authority がその妥当性を評価して場合によりストップさせることもできることを意味している。）このような製造販売承認はドイツでは各州の Authority が行うが、科学的判断が含まれているので、PEI も各州と協力しながら助言を行っている。

Ethical Committee による審査に関して、臨床試験の場合は、倫理委員会は倫理上の判断を行うが、Hospital Exemption での患者への薬剤投与は治験ではないので、倫理委員会は全く関与しない。ちなみにドイツでは、Hospital Exemption 条項による製造承認申請がこれまでに 35 件あったが、許諾された薬剤は一つもないと思われるので、薬剤投与例は今のところ一つもないということになる。

Specials 条項に関して

“Specials” 条項に関して、EU Directive では、この条項が含まれているが、ドイツでは、この条項をまだ法制化していない。この条項に否定的だからではなく、まだこの条項に関して検討しなければいけない余地が残っているから。例えば、造血組織由来細胞を ATMP として用いるとき、autologous であれば治療と考えると、薬事法の対象から外れていくが、allogeneic な細胞を組織適合している患者に投与したとき、このような治療を治療法と考えると manage するのか、あるいは薬剤と考えると manage するのか、考え方が PEI でも定まっていない。患者のニーズにもとづく治療と考えると、Specials 条項により allogeneic 細胞輸血を認めるべきであるが、allogeneic 細胞の投与によるリスクを考えると安易に specials 条項を適応させるわけにもいかない。PEI では、specials 条項をどのような形で法制化するか結論が出ていない。Special 条項が最も先行しているのが UK で、他の国では、まだ結論が出ていない国のほうが多い。

製造許諾に関して

ドイツで、ATMP 製造許諾を得ている施設数に関して、PEI は許諾を与える当事者でもなく、データを取っているわけではないので、正確には把握していない。およそ 100~200 程度の施設がライセンスを得ているものと思われる。その多くは、大学病院などのアカデミアの施設で、企業関係は非常に少ないと思われる。100~200 の施設が全て活動して製造しているのか、休眠しているのかもわからない。製造認可は、2~3 年毎に実施される GMP 査察でパスすれば実施権は継続して有効となるが、この査察は通常、施設側から申請があつて行われるわけではなく査察側からの意向で行われるので、製造ライセンスが何年有効か、に対する答えはない。また、製造承認から治験承認申請に移行するが、ドイツでは毎年 15~20 件の治験申請が出されるが、いまのところドイツで ATMP が治験段階に移行した薬剤は一つもない。(TiGenix 社の薬剤は、中央販売承認を得ているわけだが、ドイツでは治験を行わなかった、ということなのか?)

(製造承認がひとつの化合物に対する製造許可なのか、幅広い化合物群に対する製造許可なのかに関して、) 製造許可申請は、ある製品を製造する許可を申請するということになるから、製造許可は、その化合物の製造に対して与えられる、ということになる。その点で、製造許可は、製品特異的ということができる。

実際に、inspection を行う際には、local inspector と一緒に product specific inspector も同行して一緒に査察を行うが、これは、その化合物特有の特徴を踏まえたうえで査察を行う必要があるからである。Product specific inspector は、中央の当局より派遣される。しかしながら、一つの製品に対する許可を得られれば、類似の製品の製造に関しては、許可申請ではなく、製造することを当局に通知か、最初の申請書類を変更するだけでよく、更なるライセンスを得る必要はない。この意味では、製造ライセンスは製品単品に与えられるわけではなく、幅広い製品群に対して与えられるということになる。

GMP regulation の遵守に関して

(GMP regulation に関して、薬剤の開発ステージに応じて準拠しなければいけない基準を変える必要がある、との当方からの質問に関して)「現行の GMP regulation でも、ステージアップに伴い、追加的どのような documentation が必要なのか、遵守項目が記載されている。異なる開発段階の製品に同じ GMP 基準を一律に遵守させようとしてはいない。例えば、早期開発段階ですべて validate された手法、プロ

セスで試験、製造を行う必要なく開発段階に応じて適切に validation study を実施していけばよいようになっている。しかし、それで全てをカバーしているわけではなく、実際の (practical method) な運用により適切に対処している面もある。」

Product Liability

Product Liability に関して、責任は、一義的にはメーカー側にある。メーカーは医師に対して十分な薬剤情報を与えることが義務付けられているし、手術手技に関しても、必要な情報訓練を医師に与える必要がある。このような点がおろそかになって医療事故が起きたときには、単純な医師側のミスを除けばメーカー側の責任が問われることになる。

委託製造の際の責任分担

製造委託を行うのは実際に好ましいことである。なぜなら、多くの場合、委託者は、医師、病院などの製造に不慣れなものになることが多く、受託者は、その受託の業務に精通しているから受託を受けうるわけで、委託者に比べて格段の技術を持っていることになる。委託製造された製品を起因とする事故に対する責任は一義的には委託者が有することになる。なぜなら、契約によって委託製造された製品が契約内容を遵守している限り、その責任を問う理由がなくなる。契約内容が重要になるが、委託契約でどのような取り決め事項があり、どのようにその事項を両者で分担していくかを示したガイドラインがある。

保険償還に関して、

ATMP が National Health Insurance で償還されるのかどうかに関して、Social Security Office が担当して PEI は判断する当事者ではないのでコメントできないが、PEI は HTI Agency (full name については質問しなかった) と定期的に協議を行っている。これは、ATMP が非常に高価な薬剤であり、非常に個人化された薬剤であり、コスト/ベネフィットのバランス評価が難しく従来の薬剤とは全く異なっているからである。

(6) Genzyme

日時： 2012年2月11日 (13:00-15:00)

場所： Genzyme 社 (Cambridge, USA)

経緯

Genzyme 社は、バイオテックの世界で成功した会社の一つとして認められている。

Genzyme 社は、Humanitarian Use Device (HUD) と認定され、Humanitarian Device Exemption (HDE) の下で FDA より販売承認された Epicel を開発した。

会社概要

Genzyme は、1981年に Boston に設立されたバイオテック会社であり、バイオの世界では大きく成功した会社の一つであるが 2011年に Sanofi により買収された。Epicel は、Genzyme 社の製品で、自家の皮膚バイオプシーから得られた上皮細胞を培養して作製される移植片で、Genzyme 社はこれを Cultured Epidermal Autograft (CEA) と称している。適応症は、全身の皮膚の 30%以上の重傷の熱傷で、患部へ

添付してその皮膚再生を助長させるものである。2007年に、Humanitarian Device Exemption (HDE)のもとで販売承認を受けた。

ヒアリング内容

Epicel 開発経緯

1970-1980年にHarvard大学、MITの研究者が、人工皮膚の作製研究を行い、上皮細胞を培養することにより上皮細胞シートを作製することに成功した。これを、熱傷患者の治療に用いる臨床を行っていたが、当時この製品は、バンデッジのような医療機器とみなされていたので、なんらの規制を受けることなく臨床で用いてきた。この製品を開発した研究者は、小さい会社を設立しその事業を行っていたが、Genzyme社は、これを買収して事業を継続することとした。当時、Genzyme社としては、重度熱傷から軽度まで適応することにより、事業の拡大が期待できると考えていたようである。特に、この種の製品が治療薬ではなく医療機器として取り扱われて、法規制が容易なので開発が容易と考えていた模様。

1998年にEpicelについて、FDAはcombination productであるMedical Deviceと分類し、さらにHumanitarian Use Device (HUD)と認定した。この認定が、Genzyme社の希望から出願してそうなったのか、FDAからの暗のプッシュによりGenzymeが出願したのかはよく分からない。HUDとしての認定は、医薬品のOrphan Designationと類似しているが、HUD認定は、orphanの場合と同様に、臨床効果を十分に証明することなく販売承認されうることなので、一般的に、弱小な会社が多い医療機器メーカーにとって、HUDは大きな利益となった。

HUDであっても、Epicelは、細胞を含むCombination Productのため、医療機器としての認定のころからFDA Biologistの関与が非常に強かった。HUD認定の際にも、CDRHが直接の管轄規制当局にもかかわらず、CBERのBiologistがともに加わって評価審査を行っていた。Genzyme社が最初に意図した機器の容易な規制との考えに反して、CBERが加わって非常に厳しい評価が行われることで、当時のGenzyme社内でも嫌気の雰囲気が強まってきた模様。

HUDと認定されて、1999年に、HUDとしての販売承認申請を行った。この申請は、HDE (Humanitarian Device Exemption) 申請とも称されるが、申請から承認(2007年)まで、実に7年間の時間を要した。この間、最大の問題となったのは、Epicelに含まれる、マウス由来のfibroblast(線維芽細胞)の存在である。fibroblastはヒト上皮細胞を増殖させるのに必要なフィーダー細胞で、これを製品から取り除くことはできない。このコンタミにより、Epicelは、いわゆるXeno-transplantation(異種動物組織移植)とみなされ、その安全性評価に実に7年間の時間を要したことになる。Xeno-transplantationに関するガイドラインの適応を受けることになり、Epicel治療を受けた患者からの輸血献血の禁止など、種々の制約を課されることとなった。

HDE承認製品は、有効性の確認なしに安全性の確認だけで販売承認されている製品なので、その使用に際してはIRBの承認が必要になってくる。

HUDは、早期販売承認のように見えるが、実はそうではない。承認プロセスでは、製造安全性有効性、販売後のモニタリングなど、全ての面でFDAと話し合っその理解を得ていかなければいけない。このプロセスは通常の承認過程と同じであり、決して省略化された販売承認というわけではない。このような

複雑性が Epicel が Combination Product だからなのか、HDE 承認製品すべてがそうなのかはわからない。

Epicel の事業拡大

Epicel は HUD としての認定を受けており、その対象患者は、4 千人以内とされている（Orphan 認定に比べると格段に少ない患者数）。Epicel の対象患者は米国内で 2 千人であるが、実際に Epicel 治療を受ける患者数は、年間 100 名程度。Epicel の適応症は、30%の重度熱傷であり、いままでの臨床経験も重症熱傷に限られる。これを軽度まであるいはそれ以外の潰瘍などの皮膚損傷まで適応症を拡大しようとする最初からフルの臨床試験が必要となってくる。Xeno-transplantation と位置付けられている Epicel の安全性の懸念からくるビジネス上の制約もあり、フルの臨床試験を行って適応症拡大するのに必要な投資にメリットがあるかどうか慎重に判断しなければいけない。FDA は、Xeno-transplantation を生命の危険のある疾患のみに認定している模様なので、Epicel の事業拡大を目指そうとすると製法の根本的な改良が必要になってきてしまい、今のところ、それは Genzyme の戦略ではない。

しかしながら、重症熱傷患者のように Epicel を必要とする患者がいる限り、Genzyme は Epicel を供給し続けるつもりである。

欧州に輸出することも可能であるが、EU での承認をとるなど多大の投資を必要とし、魅力的ではない。

HUD 認定製品

HUD として認定された製品は昨年まで 10-12 個あると思われるが、認定される数は非常に少なくなっている。主たる製品として特殊用途のキャピラリーのようなものがあるが、殆どピュアな医療機器で、一般的には、小児科領域、心臓疾患関係領域の医療機器が多い。Combination Product としての HUD 製品は Epicel 以外に知らない。

対抗品

Organogenesis 社の Apligraf は、allogeneic な上皮細胞を matrix 上で増殖させて作製したシートで、糖尿病潰瘍などの治療に非常に汎用的に使用されている。Apligraf も Combination Product と認定されて、医療機器扱いで CDRH 管轄となっている。Epicel が Apligraf にビジネスで打ち勝つのは容易なことではないと、考えている。Apligraf が承認されたのは 2000 年以前であるので、通常の医療機器として承認されていると思われる。

（注：Apligraf は移植した細胞が損傷皮膚部分で増殖して損傷皮膚の治癒を助長させるのではなく、移植した細胞から放出される増殖因子が患者の組織細胞の増殖を促して治癒を助長させるものと考えられている。移植した細胞はいずれ死滅する）

受託製造

一般的には HUD の場合でも委託生産は可能である。委託先は GMP を遵守する必要があり、FDA 査察の対象となる。Genzyme は、Epicel の生産で、委託生産を行ったことはない。最大で年間 100 例程度の患者に対する製造なので、Genzyme の現在の供給能力で十分対応可能である。

Product Liability

製品にもとづく医療事故、副作用は製造元の責任で、手術のような医師の手技に基づく医療事故は医師

の責任となる。医療機器の場合、最近連邦裁判所からの責任分担についての判例が出されている。それによれば、医師にたいして十分に機器の使用法の説明訓練を行うなど十分な資源投下をしていない場合にはメーカー側も責任を取る必要があるとされている。Epicel の臨床使用で、もちろん有害事象報告はあるが、明確な医療事故が起きたことはなく、化合物責任による係争まで進んだ事例はない。

保険償還の対象になるか

治療に必要な全ての費用、サービス、Epicel 及び付随医薬品など、償還の対象になりうる。対象になりうる割合は、あらかじめ決められているが、その割合は年齢、性別、退院時の様子などにより異なる複雑な決められ方をする。Medicare のもとで償還されるが、一般にはそれに加えて商業的保険が追加の償還をしてくれる場合がある。この償還額は、病院と保険会社の相談で決まる。手術費用は上記手順と別途に計算されてその手術費用も償還の対象となる。

米国における早期承認制度

Orphan Designation 制度での承認は、患者数、既存療法の有無などで制限を受けるが認定を受けられれば、販売承認までの道程が短く、早期承認につながる。対象患者も HUD より多いので、より魅力的な道程かもしれない。Compassionate use は、早期治験承認のシステムなので、これだけでは、ビジネスはできない。欧州 Hospital Exemption も早期承認の一種であるが、宣伝活動が禁止されているなどの制約があり、米国でこのような制度が導入されてもメリットは少ない。

Genzyme 社での再生医療関係の RD

軟骨組織の再生医療の RD を展開しているが、Epicel 関連では、何の RD 活動もない。

日本早期承認制度に関する印象

細胞医療の開発を encourage するのに非常に効果的な方法であると思われる。しかしながら、user fee をどのようにするのか、宣伝を容認するのか、検討しなければいけない項目が多々あるようだ。米国では、PR 効果は非常に大きく、PR できないとなるとビジネスが困難になることがある。

(7) Beth Israel Hospital

日時： 2012 年 2 月 12 日 (11:30-12:00)

場所： Beth Israel Hospital (Boston, USA)

経緯

Beth Israel 病院は、Massachusetts General Hospital について大きい Harvard 大学傘下の病院で全米でも有数の病院である。今回、この病院で発生した Technology を民間企業に Transfer する機能を持つ Technology Ventures Office のスタッフのアポが取れたので、話を聞くことにした。

ヒアリング内容

(Technology Transfer Office の機能は、日本の大学に位置する Technology Licensing Office (TLO) と殆ど同じようなもので、日本 TLO 以上の規模人員で病院内研究者に対する実用化のための指導、ベンチャー製薬会社に対する Technology の移譲を積極的に行っている。Technology Transfer Office は、武田薬品工業との糖尿病治療薬の開発のために Beth Israel Hospital との共同研究を実現させており、日

本の様子についても熟知している様子であった。)

- ・当所の機能は、非常に早期の製品/発明を商業化することにあり、そのために、多くのベンチャー会社、大手製薬会社とも接触してきている。
- ・病院のファクトリーメンバーが発明したものは、最初に当所に来て、発明は特許で適切に保護されているか、医療産業の unmet need に合致しているかどうかチェックされて、特許出願が妥当かどうか評価される。
- ・病院内予算とのからみで出願数が限られるが、当病院では、最も有望なもの限定して年間 100 件程度の特許出願をしている。
- ・当然ながら、当病院ファクトリーには、発明を商業化する能力がないわけで、当所のミッションとして、このような発明をいかに商業化するか、その手助けをすることにもある。
- ・一般的に、ビッグファーマは、非常に早期で、リスクの高い発明にはあまり興味をもたないので、このような発明をビッグファーマが興味を持てるようになるために、どのような追加研究をしなければいけないか、アドバイスすることもある。
- ・ファクトリーが会社を立ち上げるときには、科学上の観点、ビジネス上の観点から、どのように立ち上げて、どのように運営して言ったらよいか、アドバイスもする。この近辺には Genzyme 社研究者のように、科学ビジネスで多くの経験をした人たちが多数いるので、その人たちの話は有益である。
- ・会社が立ち上がると、小さい management team を作って、資本集めにベンチャーキャピタリストとの相談が開始される。そのときのアドバイスも行う。
- ・大きいベンチャーキャピタリストは、2001 年以後、ライフサイエンスがリスクな分野のため、投資を行うのを嫌う傾向があるが、Angel 社のように、あまり伝統的ではないベンチャーキャピタリストの中には、今での積極的にライフサイエンスに投資を行っている。
- ・政府が行っている、SBIR (Small Business Innovation Research) も非常に大きな資本調達の一つの方法
- ・ビッグファーマあるいは Wall Street のような Public Market は、非常に conservative になってきており、FDA に承認された医薬品以外にあまり興味を持たないような雰囲気があり、非常に失望するようなのが現在の状況であるが、ビッグファーマとスタートアップ会社をいかに結びつけていくか、スタートアップ会社をいかにビッグファーマに売りつけていくかの戦略を考えている。
- ・ビッグファーマのなかにも、スタートアップ会社に関する独自のファンドを設けているところもある。1998 年ころは楽しい時期で、たくさんのキャピタルがあり、キャピタリストは投資の機会を探しており、非常に活発な投資が行われていたが、2001 年以後、このようなマーケットは死んでしまった。
- ・市場がウイルス感染してしまったような状況で、今後、チャレンジを形成していく必要がある。
- ・会社は、再生医療にも興味を持っており、治療分野としては、ガン糖尿病に加えて、GI (消化器関連)、IBD、クローン病、肥満に興味を持っている。糖尿病は、現在の治療薬が心疾患リスクをかかえているので、有望な治療領域である。そのほか、不眠、運動障害、Hip replacement (腰部置換?) など

FDA からの販売承認を取ってから、ビジネスとして成功させるためには、医療費償還のために、コード番号を取ることが絶対に必要である。医療費償還がなければ、その治療は非常に限られた金持ちの治療法でしかなく、いかに優秀な治療法でも、これでは一般化しない。コード番号のない治療薬は、世の中から見捨てられてしまう運命にある。

(8) Dendreon

日時： 2012年2月15日 (14:00-16:00)

場所： Dendreon (Seattle, USA)

経緯

Dendreon社は、前立腺がんに対して、リンパ球を用いる免疫療法を開発した会社で、2010年にFDAの販売承認を得ている。開発経緯などをヒアリングすることは非常に有益と思われ、今回の訪問となった。

Provenge 開発経緯

- 1977年：P1及びP2試験を実施
- 1999年：第1回P3臨床試験 (Endpoint、TTP/Time To Progression)
- 2000年：第2回P3臨床試験 (Endpoint、TTP)
- 2003年：第3回P3臨床試験 (Endpoint、OS/Overall Survival)
- 2010年：FDAによる販売承認

P2試験では、患者でのPSAレベルの変化、臨床ベネフィットがどの面に現れてくるか、など、有効性証明の糸口を探す臨床試験であった。

第1回P3試験では、患者数が足りなかったため統計的有意差が出なかった。第2回P3試験で、有意なTTP改善効果を示したが、FDAと協議したところ、TTPのEndpointでは承認は不可とのことで、第3回P3試験で全般的生存期間をEndpointとして再度挑戦、有意な改善効果を示し、2010年の販売承認となった。

Provenge 開発時の法令

「IND申請はすべて21CFR312にもとづいてCBERに提出しており、Orphanなどの特例INDは使用していない。Provengeは自家細胞であるから、21CFR1271のドナーの適格性の条項などには合致していないが、1271に準拠している。しかし、元来、Provengeは、PHS Act351のもとで許可されたものである」

法的に正式な治験を開始する前に、POC証明のために、PHS351にもとづくPOCをヒトで実施したかどうか質問したが、答えはノーであった。

「承認前で一番困ったことは、細胞医療のような新規治療法を承認する当局が、承認に必要とするデータの量が変わったことである。最初は、FDAと協議して、P3でTTPで統計的有意差を証明できれば認可できる雰囲気であった。しかしながら、1271基準ができて承認基準が困難になったようで、生存期間の延長を証明しなければいけなくなった。」

Provenge 説明

製品： 患者の自家リンパ球を用いる製品で、自家リンパ球は、前立腺がん抗原であるPAP (Prostatic Acid Phosphatase) とGM-CSF (GM Colony Stimulating Factor) を結合させた蛋白とインキュベートすることによりプライミングされたガン抗原に対して活性化された細胞治療薬剤

適応症： 無症候性及び微症候性のホルモン抵抗性前立腺がん

用法用量：

Day 1 患者から leukapheresis にリンパ球を採集

Day 2-3 患者リンパ球を PAP-GMCSF 結合蛋白と 2 日間インキュベートして、蛋白を CD54 細胞に接着させるとともにこの細胞群を活性化させ、Provenge を作成する。

Day 3-4 Provenge を病院担当医の下に送付し、Provenge を患者に投与する。

この操作を Week 0, 2, 4 の 3 回行う。

1 回の投与は、50Million 個の CD54 細胞を 250ml のリンゲル液に浮遊させたものを患者に点滴静注して行う。

作用機序：ex-vivo で患者リンパ球と PAP=GMCSF と接触させることにより患者の CD54 細胞が PAP の Antigen Presenting Cell (APC) として働き、これが患者体内に投与されると APC がガン抗原に対して活性化 T-細胞を形成させ、これががん細胞に対する免疫として働きがん細胞を死滅させる

2 週間ごとに 3 回投与が必要なのは、初回が患者リンパ球を前立腺がん抗原でプライミングを行う意味、2 回目以後は、そのブースト効果を期待しているためである。

Provenge 臨床成績

P3 Pivotal Study (IMPACT) は 3 群、(A) Provenge 投与群、(B) Provenge を凍結させて細胞を死滅したものを投与した群、(C) placebo 投与群、で行った。50% の患者が生存していた期間は、(A) 群で 25.8 週、(B) +(C) 群で 21.7 週で 4.1 ヶ月の延命効果、死亡危険性の 23% の減少が観察された。これらの効果は、いずれも統計的に有意差があった。

製造施設

ワークステーション：Leukapheresis を実施する場所で、患者血液から、リンパ球、赤血球、血小板を分離し、リンパ球だけを残し、他は患者に戻す。病院とは異なる場所に設置。製造場所とみなされて、GMP 準拠、FDA による GMP 査察がある。全米で 1000 か箇所弱あり、これで全米をカバーするのは十分で、これ以上増やす予定はないとの事

センター：Atlanta と Los Angeles の 2 か所。患者のリンパ球と PAP-GMCSF 蛋白と培養して Provenge を製造。もともと New Jersey を含めて 3 か所あったが、multiple shift(?) を用いることにより全米のワークステーションから 8 時間でセンターにリンパ球を送付することが可能になって、New Jersey センターは他社に売却したとの事。

「Dendreon 社の製造施設は、FDA の cGMP 規則に完全に準拠し、また、非経口剤を製造している製造所の一般的基準に合致する方法で製造しており、それ以外に ISO あるいは何らかの認定などの必要性は全くない。また各州の Regulation については州毎に異なってくるが、それらの規則にも準拠して実施している。」

化合物責任

Leukapheresis から患者への Provenge 投与までの COI (Chain of Identity) failure を最小にするための対策を採って、医療事故が起きないようにしている。Leukapheresis に関しては、担当医師をとレーニングするプログラムを準備してあり、certified and qualified physician のみがこの作業を担当しているとの事。

今まで医療事故の報告は1件もないが、当然PL保険を確保している。

Provengeを投与できる医師は、UrologistあるいはClinical Oncologistのライセンスをもっている医師のみが投与できる。

将来展望

「Dendreon社は、がん免疫療法にしか興味を持っておらず、他のリンパ球以外の細胞を用いる細胞療法に関するRD活動は今のところ一つもない。ガン免疫療法では、乳がんでのHer2抗原を対象として、Provengeと類似の免疫療法のR&Dを行っている。」

ポテンシー

「一般的に、自家細胞のポテンシーを決めるのは非常に難しい。DendreonではProvengeのポテンシーを決めるアッセイの確立に成功した。CD54細胞数の測定、upregulationの測定などがその内容であるが、ポテンシーと臨床効果の相関性のデータもすでにとってある。」

保険償還

「Provengeを用いる治療法の費用総額は、\$93Kで、Provenge製品、手技、など全てが含まれる。治療費用は、保険で償還されすでにMedicare Code No.を取得している。償還の程度は複雑で簡単に説明できない。Provenge自体の製造費用は開示不可。」

(Provengeに関しては、2011.6.30にProvengeそのものが、2011.11.21にinfusionコストがMedicareの償還対象となったとのプレスリリースが出されている。1000万円近い治療法であるから、償還の可否はProvengeの将来を左右する大事である。)

その他

「輸送時の安定性に関しては、バリデートされた温度を確保できる特製コンテナに入れて輸送することになっているが、今のところ何の問題も起きていない。指定された時間内に送付することを厳守している。」

以上。