

再生医療等製品の海外展開（米国、欧州）
に向けた調査
調査報告書

2025 年 3 月

株式会社野村総合研究所

目次

1. 本調査の概要.....	5
1.1. 背景・目的	5
1.2. 調査内容.....	6
1.3. 調査方法.....	6
1.4. 謝辞	7
2. 米国、欧州の治験開始に関する調査.....	8
2.1. FDA.....	8
2.1.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン.....	8
2.1.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成.....	11
2.1.3. 資料構成についての考察.....	12
2.2. EMA.....	14
2.2.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン.....	14
2.2.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成.....	17
2.2.3. 資料構成についての考察.....	18
2.3. MHRA.....	19
2.3.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン.....	19
2.3.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成.....	20
2.4. 日本と海外の規制要件の差異の調査・考察.....	21
3. 米国、欧州の承認申請に関する調査.....	26
3.1. FDA.....	26
3.1.1. 審査報告書の構成.....	26
3.1.2. FDA で承認された再生医療等製品.....	26
3.2. EMA.....	28
3.2.1. 審査報告書の構成.....	28
3.2.2. EMA で承認された ATMPs.....	30
3.3. 既承認製品を用いた審査報告書の調査による審査の論点.....	32
3.4. 元 FDA 審査官へのヒアリングで得られた情報.....	37
4. 米国、欧州の相談業務に関する調査.....	41
4.1. FDA.....	42
4.1.1. 実施可能な相談業務.....	42
4.1.2. 相談業務に必要な手続き等.....	46
4.2. EMA.....	48
4.2.1. 実施可能な相談業務.....	48
4.2.2. 相談業務に必要な手続き等.....	49
4.3. FDA/EMA 共同.....	53

4.3.1.	実施可能な相談業務	53
4.3.2.	相談業務に必要な手続き等	53
4.4.	MHRA	54
4.4.1.	実施可能な相談業務	54
4.4.2.	相談業務に必要な手続き等	56
4.5.	日本の制度との比較・考察	57
5.	米国、欧州の実用化促進制度に関する調査	58
5.1.	FDA	61
5.1.1.	各規制当局が設けている実用化促進制度	61
5.1.2.	制度の内容の調査	62
5.2.	EMA	64
5.2.1.	各規制当局が設けている実用化促進制度	64
5.2.2.	制度の内容の調査	64
5.3.	日本の制度との比較・考察	65
6.	再生医療等製品の開発における論点と企業の課題、留意事項	68
6.1.	CMC・製造に関する主な論点と企業の課題・留意事項	68
6.2.	臨床試験に関する主な論点と企業の課題・留意事項	68
6.3.	その他の論点と企業の課題・留意事項	68
7.	今後の展望	72
7.1.	FDA, EMA とのコミュニケーション機会の創出	72
7.2.	海外展開を行うための海外の CRO/CDMO リストの作成	72
7.3.	国内 CLIA 認定施設	72
7.4.	CMC 開発知識の向上策、及び国内 CDMO の育成	73
7.5.	原材料のマスターファイルの登録の普及・促進	73
7.6.	細胞製品の調製費用の負担の適正化	73
7.7.	臨床研究データの活用	74
参考図表		75
参考文献		85

用語

略語	名称
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
BLA	Biologics License Applications
BT	Breakthrough Therapy
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control
CQA	Critical Quality Attributes
CTA	Clinical Trial Application
EMA	European Medicines Agency
EOP1/2	End of phase 1/2
FDA	Food and Drug Administration
FT	Fast Track
GMP	Good Manufacturing Practice
HCT/P	Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products
HTA	Health Technology Assessment bodies
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMP	Investigational Medicinal Product
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IND	Investigational New Drug
ITF	Innovation Task Force
MAA	Market Authorization Application
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MoA	Mechanism of Action
MSC	Mesenchymal Stem Cell
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
PRIME	PRiority MEdicines
PSA	Parallel Scientific Advice
RMAT	Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation
RMT	Regenerative Medicine Therapy
SNSA	Simultaneous National Scientific Advice

1. 本調査の概要

1.1. 背景・目的

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、「AMED」という。）では、「医療分野研究開発推進計画」（令和 2 年 3 月 27 日健康・医療戦略推進本部決定）が定める統合プロジェクトのひとつである「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」において、「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム」、「再生医療等実用化研究事業」及び「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」等が連携して基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行っている。

再生・細胞医療・遺伝子治療は、これまで根治が難しかった疾患を治療する技術として世界的に大きな期待が寄せられている分野であり、実用化が進みつつある。令和 4 年 6 月 7 日に閣議決定された「新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画」では、「再生・細胞医療・遺伝子治療については、新たな医療技術の臨床研究・治験の推進、これらの医療技術の製品化に向けた研究開発、治療に用いる細胞・ベクター（ウイルスなど細胞へ遺伝子を導入するための媒介）の製造基盤強化、人材育成等を進め、有効な技術を実用化につなげる。」との目標が掲げられ、今後はより一層、実用化に向けた研究開発への支援を強化していく方針となっている。

再生・細胞医療・遺伝子治療（以下、「再生医療等製品」という。）の開発を進めるには、規制当局が求める製造法や品質規格の設定、非臨床試験や治験の実施に多くの開発資金や高い専門的知識が必要である。国内での開発においては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下、「薬機法」）及び薬機法に基づく国内規制、海外展開（米国、欧州）に向けては当該国・地域の規制要件への対応が必要となる。しかしながら、創薬ベンチャー企業が海外展開を目指す上で、当該国・地域の規制要件の知見が不足しており、Food and Drug Administration（アメリカ食品医薬品局：以下、FDA）や European Medicines Agency 欧州医薬品庁：以下、EMA）、及び Medicines and Healthcare products Regulatory Agency（医薬品・医療製品規制庁：以下、MHRA）から製造法や品質規格の再設定、非臨床試験や治験の再実施を求められ、開発資金が不足する、開発期間が遅延するといったケースが起きている。この様なケースが原因で創薬ベンチャー企業が海外展開に踏み込めず、再生医療等製品の産業化における大きな障害の一つとなっている。

そこで、本調査業務では海外展開（米国、欧州）に向けて、治験開始から製造販売承認申請（以下、承認申請）までの調査を実施することで、創薬ベンチャー企業に対して本邦で開発中の再生医療等製品の海外展開（米国、欧州）を見据えた開発を促すことを目的とする。

治験開始に係る調査では、各規制当局（日本、米国及び欧州）で治験を実施する際に必要となる治験計画の届出資料及び規制要件に係る内容について調査を実施する。加えて、各規制当局の届出資料の構成解説を作成すること、海外規制当局と本邦で求められる届出資料及び規制要件を比較し考察した報告書を作成する。

承認申請に係る調査では、米国及び欧州における、本邦で医薬品医療機器総合機構（以下、

PMDA) が作成している審査報告書に相当する文書 (以下、FDA 及び EMA 等の審査報告書) についての構成の解説書を作成する。また、既に FDA や EMA 等に承認されている再生医療等製品に該当する製品の審査報告書等をもとに各規制当局における審査の論点等を考察した調査報告書を作成する。

1.2. 調査内容

再生医療等製品開発時の各規制当局における治験届、承認審査、相談業務、実用化促進制度についての調査、海外展開 (米国、欧州) にあたって重要となる情報のニーズ調査を行った。

(1) 再生医療等製品開発時の各規制当局における治験届、承認審査、相談業務、実用化促進制度についての調査

①各規制当局で必要となる治験計画の届出資料及び資料構成についての解説の作成 (FDA, EMA, MHRA)

- ・ 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン
- ・ 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成
- ・ 資料構成についての考察
- ・ 日本と海外の規制要件の差異の調査・分析

②各規制当局での審査の論点等の比較に係る調査報告書の作成 (FDA, EMA)

- ・ 審査報告書の構成
- ・ 各規制当局で承認された再生医療等製品
- ・ 既承認製品の主な審査の論点
- ・ 元 FDA 審査官に対するヒアリング

③各規制当局の相談業務に関する調査 (FDA, EMA, MHRA)

- ・ 相談業務の内容、及び実施に必要な手続き等
- ・ 日本と海外の制度の比較・考察

④各規制当局における実用化促進制度に関する調査 (FDA, EMA)

- ・ 各規制当局が設けている実用化促進制度の内容、申請手続き
- ・ 日本と海外の制度の比較・考察

(2) 海外展開 (米国、欧州) にあたって重要となる情報のニーズ調査

- ・ 創薬ベンチャー等のニーズ調査
- ・ 必要な支援案の整理

1.3. 調査方法

再生医療等製品開発時の各規制当局における治験届、承認審査、相談業務、実用化促進制度についての調査は、各規制当局の公開情報や文献 (ウェブサイトを含む) の調査、製薬企業や規制当局勤務経験者へのヒアリング、及び有識者を集めた委員会 (参加者は大学、企業、

業界団体の専門家)で得られた情報をもとに、各規制当局での手続きに必要な資料の構成解説や海外規制当局と本邦で求められる規制要件の比較を行い報告書にまとめた。

海外展開(米国、欧州)にあたって重要となる情報のニーズ調査では、製薬企業や規制当局勤務経験者へのヒアリング、及び有識者を集めた委員会(参加者は大学、企業、業界団体の専門家)から情報を得た。

1.4. 謝辞

本報告書作成にあたり、多くの方々に御支援いただきました。

まず、本事業の活動全般にわたり一般社団法人再生医療イノベーションフォーラムに多大なる御協力をいただきました。

加えて、会議体の片山議長をはじめ参加いただいた委員の皆様におきましても、貴重な御意見をいただきました。

更に、個別のインタビューにおいて、多くの皆さまに貴重な御知見を賜りました。

Hursh Cell Therapy Consulting, LLC の Deborah Hursh 先生には、日本国内では得られない FDA の審査に関する貴重な御意見をいただきました。

東京理科大学 薬学部医療薬学教育研究支援センター 医薬品等品質・GMP 講座 教授 櫻井信豪先生には、会議体における御意見に加え、海外規制当局との調整にも多大なる御尽力をいただきました。

そして、国立医薬品食品衛生研究所 副所長 佐藤陽治先生には、海外専門家の紹介をいただき、また報告書全般にわたり貴重な御指導と御助言を賜りました。

本調査は皆様の御協力なしでは成し得ませんでした。この場にて深く感謝申し上げます。

2. 米国、欧州の治験開始に関する調査

2.1. FDA

2.1.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン

日本、米国、EU、英国における本邦の再生医療等製品に該当する製品の名称、定義等を表 2-1 にまとめた。いずれの国・地域においても細胞治療及び遺伝子治療の定義が定められており、製品タイプは細胞治療と遺伝子治療に大別される場合が多い。本邦における再生医療等製品が、米国規制当局である FDA では、「細胞治療製品、治療用組織工学製品、ヒト細胞及び組織製品、遺伝子治療製品、複合製品」に分類されている。注意すべき点として、米国においては CAR-T 製品は遺伝子治療製品として扱われるのに対して、本邦では製品分類の考え方の違いから細胞加工製品の一種として扱われていることがある。すなわち、米国では CAR-T 製品の主な作用機序は導入遺伝子の機能によるものと認識すべきである。なお本邦では輸血や造血幹細胞移植が再生医療等製品に該当しないが、米国や EU、英国においても各国・地域の規制要件により同様に規制されている。

表 2-1 各国における再生医療等製品に相当する製品の定義等

規制当局	日本 PMDA、及び 厚生労働省	米国 FDA	EU EMA、及び 各国の規制当局	英国 MHRA
名称等	再生医療等製品	Regenerative medicine therapies	Advanced-therapy medicinal products (ATMPs)	Advanced-therapy medicinal products (ATMPs)
製品分類	再生医療等製品（医薬品・医療機器から独立）	医薬品又は医療機器（主な作用機序に基づきいずれかに分類）	医薬品	医薬品
再生医療等製品の定義	再生医療等製品は、以下に掲げる製品であって政令で定めるものを言う （1）人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、 イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの （2）遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの	細胞治療、治療用組織工学製品、ヒト細胞および組織製品、複合製品 *特定のヒト遺伝子療法及び異種細胞製品も再生医療療法の定義に該当する可能性がある	遺伝子治療、体細胞治療、組織工学製品を含む医薬品であり、再生や修復を目的とした細胞や組織を含む製品	遺伝子治療、体細胞治療、組織工学製品を含む医薬品であり、再生や修復を目的とした細胞や組織を含む製品
主な製品タイプ	- ヒト細胞加工製品 - 動物細胞加工製品 - 遺伝子治療用製品	- ヒト細胞及び組織 - 細胞治療製品 - 遺伝子治療製品 - 治療用組織工学製品	- 遺伝子治療製品 - 体細胞治療製品 - 組織工学製品 - Combined ATMP^{*1}	- 遺伝子治療製品 - 体細胞治療製品 - 組織工学製品 - Combined ATMP^{*1}
例外	輸血 造血幹細胞移植 生殖細胞を用いる医療	第 361 条（42 U.S.C. 264）および連邦規則集第 21 編第 1271 部（21 CFR 第 1271 部）に基づいてのみ規制されているものを除く	“Hospital Exemption” ①非反復的に生産され、②同じ加盟国内の、③単一病院において、④特定の患者に対する処方として用いられるもの	血液及び血液成分が医薬品の原料として使用される場合は、血液の安全性および品質に関する規制（Blood Safety and Quality Regulations 2005）の対象となる
根拠法令等	- 薬機法 - ガイドラインなど	506(g)(8) 21 CFR 1271.3(d) - 公衆衛生サービス法（PHS Act） - 連邦規則集（CFR） 21CFR Part 312など	- 規則（EC） No1394/2007 - EC規則など	2012年ヒト医薬品規制 - 薬事法（Medicines Act1968 Chapter 67）など

*1：複合ATMP（cATMP）は、遺伝子治療製品、体細胞治療製品、または組織工学製品と医療機器が組み合わされた製品

出所）PMDA, FDA, EMA, MHRA 公開情報

米国では、「最低限以上の加工」が施された細胞を含む治療用製品は **Regenerative Medicine Therapy (RMT)** と呼ばれている。なお、RMT は **Section 351 HCT/P (Human cells, tissues and cellular and tissue-based product regulated under Section 351 of the Public Health Service Act)** と呼ばれ、主な作用機序に基づき生物製剤（医薬品）又は医療機器として規制される。ただし、近年は生物製剤（医薬品）と見なされる。なお、RMT はその性状に基づき、便宜的に 4 つの製品タイプにも細分類される：

- **Human Cell and Tissue Products**（ヒト細胞及び組織製品）：ヒト由来の細胞や組織を使用して治療を行う製品が含まれ、骨髄移植や皮膚移植などが該当する。通常、患者自身の細胞を用いる自家移植や、他者から提供される同種移植が該当する。
- **Cell Therapy**（細胞治療）：特定の細胞を患者に移植することで病気を治療する方法。造血幹細胞や **Mesenchymal Stem Cell (MSC)** など、さまざまな種類の細胞が使用され、血液がんや自己免疫疾患などの治療に用いられることが多い。
- **Therapeutic tissue engineering products**（治療用組織工学製品）：人工的に作成された組織や器官であり、損傷した組織を再生するために設計される。生体適合性材料と細胞を組み合わせて構造物を形成し、機能的な組織代替物として用いる。
- **Gene Therapy**（遺伝子治療）：遺伝子の改変・導入を含み、生体内の特定の遺伝子の機能を補完することや、異常な遺伝子を修正することによって、遺伝性疾患や特定のがんなどの治療を行う。米国において **CAR-T** 製品は遺伝子治療製品の一種として扱われている点は、細胞加工製品の一種として扱われる本邦とは異なる。

FDA が提供する RMTs に関する通知・ガイダンスを表 2-2 に示した。「**Regenerative Medicine Therapy (RMT)**」のカテゴリーには、再生医療等製品を始めとする規制要件に関する様々な通知等がまとめられている。例として、「**Resources Related to Regenerative Medicine Therapies : 506 (g) (8)**」には再生医療等製品に関する最新の通知等が整理されており、スポンサー（開発者又は申請者）に必要な情報がまとめられている。

「**Cell Therapy and Gene Therapy**」のカテゴリーには細胞治療及び遺伝子治療に関する最新のガイダンスが整理されている。その中でも「**Frequently Asked Questions — Developing Potential Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry**」には、再生医療等製品の研究開発において規制当局に多く寄せられる質問がまとめられており、スポンサーにとって有益な情報が整理されている。その他、細胞治療や遺伝子治療それぞれについて、試験法等の通知がまとめられている。

表 2-2 には上記のほか **Investigational New Drug application (IND)** 申請に係る申請提出書類の内容や、**Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC)** に関するガイダンス等がまとめられたページのリンクを掲載しており、モダリティや開発ステージに応じて参照されたい。

表 2-2 米国における RMTs に関するガイダンス

カテゴリー	ガイダンス	内容
Regenerative Medicine Therapy (RMT)	Resources Related to Regenerative Medicine Therapies : 506(g)(8)	• 再生医療等製品の最新ガイダンス一式
	Regulatory Considerations for HCT/Ps : 21 CFR Part 1271	• FDAは、連邦規則集（CFR）第21編第1271部の基準、具体的には最小限の操作に関する21 CFR 1271.10(a)(1)基準および同種使用に関する21 CFR 1271.10(a)(2)基準に基づき、ヒト細胞、組織、細胞および組織由来製品（HCT/P）のガイドラインを提供
	Same Surgical Procedure Exception : 21 CFR 1271.15(b)	• FDAの生物製剤評価研究センター（CBER）1は、連邦規則集（CFR）第21編第1271部の例外規定、特に21 CFR 1271.15(b)に定められた例外規定の範囲内で、組織施設を提供。このガイダンスでは、21 CFR 1271.15のその他の例外については取り扱いはなし
	Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions	• 重篤または生命を脅かす疾患または症状1に対する再生医療療法の開発に携わるスポンサーを対象に、これらの療法の開発および審査の迅速化に関する推奨事項を提供 • 第506条(g)に基づき、再生医療療法の、特定の基準を満たせば再生先進療法として指定される可能性があり、FDAでは、このような指定を「再生医療先進療法（RMAT）」指定と呼んでいる
	Evaluation of Devices Used with Regenerative Medicine Advanced Therapies	• 再生医療先進療法の回復、分離、または投与に使用される機器の評価に関するFDAの考え方を提示するガイダンスを提供
Cell Therapy and Gene Therapy	Guidance for Cell Therapy and Gene Therapy Products	• 細胞および遺伝子治療の最新のガイダンス一式
Clinical trials	Investigational New Drug Application (IND) : 21 CFR Part 312	• IND申請に係る申請提出書類と内容
Viral Safety Evaluation	Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin	• ヒトまたは動物由来の細胞株から得られたバイオテクノロジー製品のウイルス安全性評価に関するガイダンス。主にバイオテクノロジー製品のウイルス汚染リスクを評価し、マーケティングアプリケーションに提出すべきデータの概要
CMC	CMC Guidance	• CMC（Chemistry, Manufacturing, and Controls）に纏わる最新のガイダンス一式
GMP	Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations	• 品質管理基準（current Good Manufacturing Practice: cGMP）のガイダンス

出所) FDA 公開情報

- Regenerative Medicine Therapy (RMT) : [Resources Related to Regenerative Medicine Therapies : 506\(g\)\(8\)](#), [Regulatory Considerations for HCT/Ps : 21 CFR Part 1271](#), [Same Surgical Procedure Exception : 21 CFR 1271.15\(b\)](#), [Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions](#), [Evaluation of Devices Used with Regenerative Medicine Advanced Therapies](#)
- Cell Therapy and Gene Therapy : [Guidance for Cell Therapy and Gene Therapy Products](#)
- Clinical trials : [Investigational New Drug Application \(IND\) : 21 CFR Part 312](#)
- Viral Safety Evaluation : [Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin](#)
- CMC : [CMC Guidance](#)
- GMP : [Current Good Manufacturing Practice \(CGMP\) Regulations](#)

2.1.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成

FDA への治験計画の届出に必要な書類を表 2-3 に示した。各書類の資料構成等の詳細は

巻末に参考図表として記載した（参考表 1）。本邦の治験実施計画書に相当する書類には「Investigator's Brochure」や「Protocol」等が含まれる。「Investigator's Brochure」には、原薬や製剤に関する情報に加え、過去の臨床試験から得られたヒトにおける安全性及び有効性に関する情報の要約を記載する。「Protocols」には、臨床試験のプロトコルを記載する。治験開始に必要な書類のうち「Chemistry, Manufacturing, and Control Information」において、本邦に比べて CMC パートに関する詳細な記載が求められる点は FDA の IND 申請における一つの特徴である。

「Form 1571: IND application cover」は、IND 申請を行うための公式なカバーレターであり、FDA に対して新製品の臨床試験を行う許可を求めるための文書である。スポンサーは臨床試験に関する書誌的な事項を記載する必要がある。そのほか、臨床試験データの透明性を確保する目的で、臨床試験が ClinicalTrials.gov（臨床試験のデータベース）に正しく登録されていることを証明するための書類（Form 3674（Certifications To Accompany Drug, Biological Product, and Device Applications/Submissions））の提出が必要なことは他の国・地域と異なる。

表 2-3 FDA への治験計画の届出に必要な資料

	米国	参照リンク
届出資料	312.23 IND Application 1. Form 1571: IND application cover (21 CFR 312.23(a)(1)) 2. Table of contents (21 CFR 312.23(a)(2)) 3. Introductory Statement and General Investigational Plan (21 CFR 312.23(a)(3)) 4. Investigator's Brochure (21 CFR 312.23(a)(5)) 5. Protocol (21 CFR 312.23(a)(6)) 6. Chemistry, Manufacturing, and Control Information 7. Pharmacology and Toxicology Information 8. Previous Human Experience with the Investigational Drug 9. Form1572 (Investigator's statement) 10. Form3674 (Certifications To Accompany Drug, Biological Product, and Device Applications/Submissions) 11. IRB (Institutional Review Board) Approval 12. Informed Consent Document 13. Non-Clinical Trial Data	■ Guidance for regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps): https://www.fda.gov/media/70689/download ■ Form 1571 (IND application cover): • Form: https://www.fda.gov/media/116608/download • Guideline: https://www.fda.gov/media/77596/download ■ Form1572 (Investigator's statement) • Form: https://www.fda.gov/media/71816/download • Guideline: https://www.fda.gov/media/78830/download ■ Form 3674: • Form: https://www.fda.gov/media/134964/download • Guideline: https://www.fda.gov/media/105405/download ■ Informed consent: • Guideline: https://www.fda.gov/media/88915/download

出所) FDA 公開情報

- [Guidance for regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products \(HCT/Ps\)](#)
- Form 1571 (IND application cover): [Form](#), [Guideline](#)
- Form1572 (Investigator's statement): [Form](#), [Guideline](#)
- Form 3674: [Form](#), [Guideline](#)
- Informed consent: [Guideline](#)

2.1.3. 資料構成についての考察

主な治験計画の届出資料の作成において企業等が留意すべき事項・課題を表 2-4 にまと

めた。「Protocols」の作成においては治験計画における組み入れ患者数や組み入れる患者の適格性について、各国・地域の規制に応じた対応が必要な点に留意する必要がある。また製品の投与方法や治療手技のばらつきによって有効性に差が生じ得ることを考慮し書類作成に当たる必要があることにも留意する。

「Chemistry, Manufacturing, and Control Information (CMC)」の作成にあたっては、原材料の採取においてはドナーの選択基準（ウイルス安全性試験の試験項目の差異等）や最終製品の品質管理が厳密に評価される点に留意する必要がある。ウイルス安全性試験においては、日本と欧米で HIV、HBV、HCV のウインドウ期に関する規制当局の考え方が異なる点、及びウイルス検査の信頼性保証の要件が異なる点に留意する必要がある。また出発物質の要件は規制当局ではなく製品ごとに異なるため、製品ごとに出発物質のトレーサビリティや安全性情報を整理することが重要である。資料構成には直接関係しないが製造場所の要件では、Biologics License Applications (BLA) までに FDA の監査を受けた GMP certification のある施設を用いる必要がある点、及び海外への技術移管を行う際に言語の壁によりメッセージや情報が受け手に正確に伝わらず、意図しない誤解や混乱が生じることが発生しやすく細かな手順の伝達が容易でない点に留意が必要である。

FDA への治験計画の届出資料の作成においては表 2-11 に示した有識者コメントも参照されたい。ウイルス安全性試験の項目が地政学的に異なり申請時に注意が必要なこと、米国展開する際に Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定された施設での試験が求められること、米国ではモジュール 3 に則り risk based approach にもとづいた開発戦略の構築が求められること、及びカルタヘナ法への対応が本邦と海外で異なること等の意見がまとめられている。これらについても留意する必要がある。

表 2-4 FDA の主な治験計画の届出資料の作成において企業等が留意すべき事項

	治験計画の届出に必要な資料	企業等が留意すべき事項・課題
届出資料	5. Protocols	■ 組み入れ患者数 - 臨床試験に組み入れる患者数が当局との議論の対象となることが多い点に留意する。特に希少疾患に対する製品を開発する場合、希少疾患に該当する患者数の定義が国・地域ごとに異なる点に注意が必要である ■ 組み入れる患者の適格性 - 各規制当局において、人種や出身国に関する規制が存在する場合があることに注意が必要である - 例として、日本では変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の発生が確認された国の人から採取した原材料について規制が存在する。欧州の一部では、1980-1996年に英国に滞在していた人からの血液に関して規制が存在し、ドナーから採血した血液細胞を用いる場合には規制の対象となる
	6. Chemistry, Manufacturing, and Control Information (CMC)	■ 原料： - ドナーの選択基準・適格性：日米欧でウイルス安全性の試験項目が異なる点に注意が必要。また日本特有の制度である生物由来原料基準により、日本の原料の基準は海外に比べて厳格な点にも留意する - 細胞・組織の採取・保存・運搬：国外の臨床用途でのドナーの同意を得ていない場合、当該原料を国外で研究開発できないことに注意が必要である ■ 最終製品の品質管理 - 製品の同等性：特にFDAでは製品の同等性に関する基準が厳格である点に注意が必要。細胞製品の場合、細胞表面のマーカーの同等性のみならず、efficacyや細胞増殖能の同等性が求められることがある ■ 全般 - PMDAへの治験届に含まれるCMCパートの情報量に対して、FDA及びEMAから求められるCMCパートの情報量が多いことに注意が必要である ■ 原薬及び製剤の組成、製造、管理 - 新薬の物質および剤形の調製方法の修正や、剤形自体の変更が行われる可能性があるため、Ph1における申請では、一般的に、原材料及び新薬の物質の特定と管理に重点が置かれる - 提出資料は臨床試験の範囲によって異なり、短期間での試験となる場合、安定性データも限定的なものとなる

出所）FDA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

2.2. EMA

2.2.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン

EMA における再生医療等製品に相当する製品の定義は表 2-1 に記載の通りである。EU では Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) として規制されており、主に遺伝子治療製品、体細胞治療製品、及び組織工学製品の 3 つのカテゴリーが存在する。

- 遺伝子治療製品：遺伝子配列の調節、修復、置換、付加又は欠失を目的としてヒトに使用されるものであって、ヒトに投与される組換え核酸を含む若しくは組換え核酸からなる活性物質を含むもの。かつ、その治療、予防または診断効果が、製品に含まれている組換え核酸の配列、またはその配列の遺伝子発現産物に直接関係するもの。なお、遺伝子治療医薬品には、感染症に対するワクチンは含まれない (Directive 2001/83/EC の Annex I, Part IV)。
- 体細胞治療製品：特定の臨床使用に関連する生物学的特性、生理学的機能若しくは構造的性質が改変されるような実質的な操作を受けた細胞若しくは組織、又はレシピエント及びドナーにおいて同一の本質的機能に使用されることが意図されていない

い細胞若しくは組織を含むか、又はそれらから構成されるものであって、その細胞または組織の薬理的、免疫学的または代謝学的作用を通じて、疾病を治療、予防または診断する目的で、ヒトに使用若しくは投与されるものか、又はそのような特性を有することが示されているもの（Directive 2001/83/EC の Annex I, Part IV）。

- 組織工学製品：操作された細胞または組織を含む、またはそれらから構成されるものであって、人体に対して使用される際に、組織の再生、修復、若しくは置換を目的としている、又はそのような特定を持つことが示されているもの（Regulation (EC) No. 1394/2007 の Article 2(1)(b)）。

EMA が提供する ATMPs に関する通知・ガイダンスのうち、主に体細胞治療製品に関するものを表 2-5 に示した。「Cell-therapy and tissue engineering」には、ヒト細胞由来医薬品に関する包括的なガイドラインのほか、幹細胞や異種由来の細胞利用に関する通知等がまとめられている。「Biologics: drug product」には人体向けの生物学的製剤の製造におけるウシ血清の使用に関するガイダンスや動物海綿状脳症 (TSE) の感染リスク最小化や TSE 適合材料に関する情報が整理されている。「Quality: ICH」には分析手順のバリデーション方法や、ヒト又は動物由来の細胞株から生成されたバイオテクノロジー製品のウイルス安全性評価等について情報がまとめられている。なお ICH ガイドラインは日米欧を中心とした参加国で国内規制への導入が合意されているガイドラインであり、米国及び日本にもこれらのトピックを取り入れた国内ガイダンス／ガイドライン文書が存在する。

表 2-5 EU における ATMPs に関する主なガイダンス

カテゴリ	ガイダンス	内容
somatic-cell therapy medicines / tissue-engineered medicines	Cell-therapy and tissue engineering	EMA/CHMP/410869/2006 ヒト細胞由来医薬品に関する包括的なガイドライン
		EMA/CAT/571134/2009 幹細胞を用いた医薬品に関するリフレクションペーパー
		EMA/CAT/CPWP/568181/2009 膝の軟骨修復を目的とした体外培養軟骨細胞含有製剤に関するリフレクションペーパー
		EMA/CHMP/CPWP/83508/2009 ヒト以外の異種由来の細胞を利用する医薬品に関するガイドライン
		CHMP/BWP/271475/06 癌治療のための細胞ベースの免疫療法医薬品の効力試験に関するガイドライン
		EMA/CAT/573420/2009 組織工学製品に関する臨床的側面に関するリフレクションペーパー
		EMA/149995/2008 ATMPの安全性と有効性のフォローアップとリスク管理に関するガイドライン
	Gene therapy	EMA/CAT/499821/2019 ATMPの比較可能性の考慮に関するQ&A
		CHMP/GTWP/671639/2008 遺伝子組換え細胞を含む医薬品の品質、非臨床および臨床的側面
	ICH: considerations	CHMP/ICH/469991/2006 人体向けの生物学的製剤の製造におけるウシ血清の使用に関するガイダンス
		EMA/CHMP/ICH/449035/2009 ヒトおよび動物用医薬品を介した動物海綿状脳症感染因子の伝播リスクの最小化
	Safety and efficacy: Biostatistics	CHMP/EWP/83561/2005 クロイツフェルト・ヤコブ病と先進治療用医薬品に関するCHMP/CATの立場表明
	Cell therapy and tissue engineering	EMA/CHMP/BWP/271475/2006 TSE適合材料を使用したワーキングシードおよびワーキングセルバンク（WCB）の再構築に関する説明
	Vaccines	EMA/CHMP/VWP/141697/2009 人体向けの生物学的製剤の製造におけるブタトリブシンの使用に関するガイドライン
	European Pharmacopoeia	
	Biologicals: drug product	CPMP/BWP/1793/02 人体向けの生物学的製剤の製造におけるウシ血清の使用に関するガイダンス
		EMA/410/01 動物海綿状脳症の病原体のヒトおよび動物用医薬品を介した感染リスクの最小化
		CHMP/CAT/BWP/353632/2010 クロイツフェルト・ヤコブ病と先進治療用医薬品に関するCHMP/CAT見解
		EMA/22314/02 TSE適合材料を使用したワーキングシードおよびWCBの再構築に関する見解
		EMA/CHMP/BWP/814397/2011 人体向けの生物製剤の製造に使用されるブタトリブシンの使用に関するガイドライン
	Biologicals: drug substance	CPMP/BWP/269/95 血漿由来医薬品に関するガイダンスノート
	Quality: Excipients	EMA/CHMP/QWP/396951/2006 医薬品の販売承認申請に関する添付文書における添加物に関するガイドライン
	Quality: ICH	CPMP/ICH/381/95 ICH Q2 (R1) 分析手順のバリデーション：本文および方法論
		CHMP/ICH/804363/2022 ICH Q5A (R1) ヒトまたは動物由来の細胞株から生成されたバイオテクノロジー製品のウイルス安全性評価
		CPMP/ICH/138/95 ICH Q5C バイオテクノロジー/生物学的製剤の安定性試験
		CPMP/ICH/294/95 ICH Q5D バイオテクノロジー/生物学的製剤の製造に使用される細胞基質の導出及び特性化
		CPMP/ICH/5721/03 ICH Q5E バイオテクノロジー/生物学的製剤の同等性
		CPMP/ICH/4106/00 ICH Q7 活性医薬品成分の製造管理（GMP）および品質管理（QCM）に関する基準
		CHMP/ICH/167068/04 ICH Q8 (R2) 医薬品の開発
		EMA/CHMP/ICH/24235/2006 ICH Q9 品質リスクマネジメント
		EMA/CHMP/ICH/214732/2007 ICH Q10 医薬品品質システム
	Safety: ICH	(CHMP/ICH/731268/1998) ICH S6 (R1) バイオテクノロジー-応用医薬品の非臨床安全性評価
	Safety and efficacy: Biostatistics	CHMP/EWP/83561/2005 少数集団における臨床試験に関するガイドライン
		CPMP/EWP/2330/99 申請に関する留意事項 1. メタアナリシス、2. 1つの重要試験
	Efficacy: ICH	CPMP/ICH/375/95 ICH E1 臨床安全性を評価するための人口集団への曝露の程度
		CPMP/ICH/137/95 ICH E3 臨床試験報告書の構成と内容
		CPMP/ICH/378/95 ICH E4 医薬品登録を裏付ける用量反応情報
		CPMP/ICH/135/95 ICH E6 (R1) 医薬品の臨床試験実施に関する基準
		CPMP/ICH/379/95 ICH E7 老年医学
		CPMP/ICH/291/95 ICH E8 臨床試験一般に関する考察
		CPMP/ICH/2711/99 ICH E11 小児集団における医薬品の臨床試験

出所) EMA「Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products」、
海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

2.2.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成

EU 加盟各国の規制当局（National Competent Authorities, NCAs）への治験計画の届出に必要な書類を表 2-6 に示した。各書類の資料構成等の詳細は巻末に参考図表として記載した（参考表 2）。EU における治験実施においては、EU 加盟各国の規制当局と EMA が関与する。EU 加盟各国の規制当局は治験の評価、承認、監視、及び治験の安全性や倫理的側面を確保するための監督を担い、EMA は治験に関連する IT システム（Clinical Trials Information System, CTIS）の運営を行うほか、治験の透明性を高め EU 全体での調和を促進するためのガイドラインや規制の調整を行う。治験の申請が CTIS を通じて行われることにより複数の加盟国での治験を一括して申請することが可能となっている。CTIS の利用は、2023 年 1 月 31 日以降の全ての新しい治験届に対して必須となっている。CTIS を通じた治験届の提出方法は、①CTIS への登録、②治験届の作成（治験計画書、倫理委員会の承認、製品の品質データ等が含まれる）、③CTIS を通じた治験届の提出、④加盟国の規制当局及び倫理委員会による評価・承認の 4 ステップで行われる。

本邦の治験実施計画書に相当する書類には「Protocol」がある。「Investigator's Brochure」は科学的知識および国際的な指針の水準に準拠して作成し、臨床試験の治験責任医師等に対して用法・用量、投与方法、安全性モニタリング手順等のプロトコルの主要な特徴への根拠・遵守を理解しやすくするための情報が記載される。治験開始に必要な書類のうち「Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)」において、本邦に比べて CMC パートに関する詳細な記載が求められる点は EMA への IND 申請における一つの特徴である。

表 2-6 EMA への治験計画の届出に必要な資料

	EU	参考リンク
届出資料	CTAは3セクションに分かれている • <u>Section: Forms and MSC</u> 1. Cover Letter 2. Proof of payment of fee 3. Statement of compliance with Regulation (EU) 2016/679 (GDPR) • <u>Section: Part 1</u> 4. Protocol* 5. Investigator's Brochure (IB) 6. Documentation Relating To Compliance With Good Manufacturing Practice (GMP) for the investigational medicinal product 7. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)* 8. Auxiliary medicinal product dossier 9. Scientific Advice and Paediatric Investigation Plan (PIP) 10. Content of the labelling of the investigational medicinal products • <u>Section: Part 2: Documents - information per member state concerned</u> 11. Recruitment Arrangements 12. Subject Information, Informed Consent Form And Informed Consent Procedure 13. Suitability Of The Investigator 14. Suitability Of The Facilities 15. Proof Of Insurance Cover Or Indemnification 16. Financial And Other Arrangements 17. Compliance with national requirements on data protection 18. Compliance with use of biological samples	• Regulation document • FAQ Document • Templates for each document

出所）EMA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

- [Regulation document](#)
- [FAQ Document](#)
- [Templates for each document](#)

2.2.3. 資料構成についての考察

主な治験計画の届出資料の作成において企業等が留意すべき事項・課題を表 2-7 にまとめた。「Protocols」の作成においては試験デザインの複雑性に注意し、適切なエンドポイントの設定及び比較対照の設定が求められる。エンドポイントの設定においては、代替エンドポイントの設定や real world data (RWD) の活用を検討すべきであり、当局と相談することが重要である。「Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)」においては製品の品質・安全性の評価が重要視され、製造工程が厳格にコントロールされ、製品が保存期間を通じて安定であることが要求される。また遺伝子治療製品や細胞治療製品では製品の安定供給を確保するため、最小バッチサイズ等の特定の製造基準を課されることがある。また EU で開発する場合は ISO/EU15189 を遵守し、臨床検査室の品質と能力に関する国際標準マネジメントシステム規格を満たす必要がある点に留意する必要がある。Clinical Trial Application (CTA) 申請時点で問題にならない可能性があるが、Marketing Authorisation Application (MAA) 時点では必要であることに留意する。

表 2-7 EMA の主な治験計画の届出資料の作成において企業等が留意すべき事項

	治験計画の届出に必要な資料	企業等が留意すべき事項・課題
届出資料	ー（手続き等に関する一般的な留意点）	■ 治験申請前：治験は2段階の倫理審査を受ける必要がある ■ 各国の法律により、国レベルの前に、地区レベルでの倫理審査が必要な場合もあり、臨床試験の申請後、さらにNEC（国内倫理委員会）にて、プロトコルの承認が行われる 例）イタリア、オーストリア、ドイツ、フランスなど 1. 施設レベル：治験が行われる施設の委員会 2. 国レベル：国レベルの委員会 ■ 倫理審査には一般的に時間がかかる。特に、手続きが非常に官僚的な国ではその傾向が強い ■ 小児規則の規定は、合意された小児治験計画に記載された試験結果を含める義務を課すなど、ATMPにも適用される。ただし、延期または免除により医薬品が適用除外となる場合を除く
	4. Protocols	■ 試験デザインの複雑性：再生医療では遺伝子編集などは治療法の新規性が高く、比較対照が利用できない場合が多いなど、試験デザインの面で複雑な課題が多い。プラセボや標準治療の比較対照を用意するといった通常の基準は、実現不可能であったり倫理的に問題があったりするため、適切なエンドポイントの設定が課題となる ■ エンドポイントの定義とデータ収集：比較対照がない場合、臨床的に意味のあるエンドポイントを選択し、データ収集方法を決定するのが困難。EMAでは代替エンドポイントやリアルワールドデータも考慮するが、受け入れられることは稀である ■ 患者数とデータのギャップ：希少疾病や重篤な疾患の患者を十分に集めることができない場合は、臨床試験が大幅に遅れる可能性がある。EMAでは、患者登録や効果の推定など、代替のデータ収集戦略を許可することがあるが、慎重に正当性を立証する必要がある。実臨床でのエビデンスやレトロスペクティブなデータが補足的に使用されることもあるが、基本は追加の精査の対象となる ■ 厳格な倫理的、安全性への懸念：再生医療では免疫反応や長期にわたる予測不可能な影響など、より高いリスクが伴う可能性があるため、Protocolでは安全性について詳細に説明する必要がある。安全性モニタリング計画、インフォームドコンセントの手続き、リスク軽減策についての注意が必要 ■ リアルタイムデータと継続的なモニタリング：再生医療試験は長期にわたるため、プロトコルでは広範な継続的なデータ収集と定期的なモニタリングが求められることが多い。承認委員会は、これらの方法が長期間にわたって信頼性が高く、実用的な結果をもたらすことを重視している
	7. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)	■ 製品の厳密な品質・安全性の評価：EMAは、製造工程が厳格にコントロールされていること及び、製品が保存期間を通じて安定であることの確認に重きを置いており、製品の品質及び安定性を評価する方法はガイドライン上でFDAよりも厳密に規定されている。また通常FDAに比べてEMAでは、安定性試験に成功したより多くの製造バッチが求められる ■ バッチサイズ：遺伝子治療や細胞治療の場合、製品の安定性を確保し、不足を回避するために、EMAは最小バッチサイズなどの特定の製造基準を課すことがある。ただし、正確な要件は、実用性やGMPの規制解釈に基づいて異なる場合がある ■ ガイドライン順守の厳密性：FDAとEMAはどちらもICHとGMPのガイドラインを適用しているが、実際の地域の優先事項に従って解釈する必要がある。FDAは、製造上の制約と患者固有のニーズに対応するために、再生医療の試験で少量でのバッチサイズを許可する場合があるが、EMAは、ヨーロッパ内での国境を越えた供給を確保するために、拡張性や安定性に焦点を当てており、ガイドラインをより厳密に遵守する傾向がある ■ ISO/EN15189の遵守 ・ EUで開発する場合、臨床検査室の品質と能力に関する国際標準、マネジメントシステム規格を満たす必要がある

出所）EMA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

2.3. MHRA

2.3.1. 再生医療等製品の定義、及び通知・ガイドライン

MHRA における再生医療等製品に相当する製品の定義は表 2-1 に記載の通りである。英国では EU と同様に再生医療等製品は ATMP として規制されており、主に遺伝子治療製品、体細胞治療製品、及び組織工学製品の 3 つのカテゴリーが存在する。

MHRA が発出している ATMPs に関する主な通知・ガイドラインを表 2-8 に記載した。ATMPs 以外に医薬品等も対象とした臨床試験の枠組み、規制に関する通知や、医療用途に使用されるヒト組織の品質と安全性に関する法的基準等が整理されている。

表 2-8 英国における ATMPs に関するガイダンス

カテゴリー	ガイダンス	内容
ATMPs	Guidance: Advanced therapy medicinal products: regulation and licensing in Great Britain	MHRAは、ATMPを含む臨床試験の実施に関する具体的なガイダンスを提供しており、その中には試験設計、安全監視、データ報告に関する要件が含まれている
	Guidance on licensing biosimilars, ATMPs and PMFs	英国におけるバイオ製品のライセンスに関する規制上の指針を提供しており、特にバイオシミュラー、先端医療医薬品（ATMP）、及びプラズママスターファイル（PMF）の3つの主要カテゴリーに焦点が当てられている
Clinical trials	Guidance on clinical trials for medicines: apply for authorisation in the UK	英国における臨床試験実施の規制枠組みに関して、申請プロセス、規制要件、タイムラインなどの包括的な情報が提供されている
	Clinical trials Regulations Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 SI 2004 / 1031	医薬品を含む臨床試験の実施を規定する英国の規制要件が提供されている
Marketing authorization	The Human Medicines Regulations 2012 SI 2012/1916	ヒト用医薬品の製造、輸入、流通、広告、表示、販売、供給に関する法律が記載されている
Quality and Safety	The Human Tissue (Quality and Safety for Human Application) Regulations, 2007 (as amended)	医療用途に使用されるヒト組織の品質と安全性に関する法的基準であり、移植、研究、その他の医療目的で使用される組織の品質と安全性を確保することが示されている

出所）MHRA 公開情報

- ATMPs : [Guidance: Advanced therapy medicinal products: regulation and licensing in Great Britain](#), [Guidance on licensing biosimilars, ATMPs and PMFs](#)
- Clinical trials : [Guidance on clinical trials for medicines: apply for authorisation in the UK](#), [Clinical trials Regulations Medicines for Human Use \(Clinical Trials\) Regulations 2004 SI 2004 / 1031](#)
- Marketing authorization : [The Human Medicines Regulations 2012 SI 2012/1916](#)
- Quality and Safety : [The Human Tissue \(Quality and Safety for Human Application\) Regulations, 2007 \(as amended\)](#)

2.3.2. 治験計画の届出資料として必要な書類、及びその資料構成

MHRA への治験計画の届出に必要な書類を表 2-9 に示した。各書類の資料構成等の詳細は巻末に参考図表として記載した（参考表 3）。本邦の治験実施計画書に相当する書類には「Protocol」がある。「IB or document replacing the IB」は治験製品（Investigational Medical Product (IMP)）に関する臨床データおよび非臨床データをまとめたものである。届出資料のうち「IMP/simplified IMP」において、本邦に比べて CMC パートに関する詳細な記載が求められる点は MHRA への CTA 申請における一つの特徴である。IMP の組成、製造及び管理（CMC）情報の要約が記載される。

表 2-9 MHRA への治験計画の届出に必要な資料

	英国	参考リンク
届出資料	1. Covering letter 2. Summary of scientific advice/PIP opinion 3. Protocol 4. IB or document replacing the IB 5. Authorisation of manufacturing and import/QP GMP Certification 6. IMPD/simplified IMPD 7. Auxiliary Medicinal Product Dossier (AMPD) 8. Content labelling of the IMPs 9. Proof of insurance 10. Financial arrangements 11. Suitability of the clinical trial sites facilities 12. Recruitment arrangements 13. Participant information and informed consent form 14. Suitability of the investigator/Investigator CV 15. Clinical summary results 16. Non-NHS/HSC Site Assessment Form 17. Annex 2: Notification of Amendment/Amendment tool Other documents • EudraCT XML: XML version of the EudraCT form • EudraCT PDF: PDF version of the EudraCT form • Miscellaneous: Data and Safety Monitoring Board (DSMB) review decisions, data summaries or Helpline communications • Certificate of analysis: This document should list the test results for the IMP • Copies of materials calling attention of potential participants to the research: Previously known as 'Copies of advertisement materials for research participants'. This includes any supporting documents used to help with participant recruitment other than participant information sheets, consent forms and invitation letters • NIMP Dossier (if required) • Dear investigator letter: A letter to participating investigators regarding important updates to the study • Scientific advice - A summary of scientific advice from any Member State or the EMA with regard to the clinical trial (if available). • EMA Decision - A copy the EMA's Decision on the decision of the Paediatric Investigation Plan and the opinion of the Paediatric Committee (if applicable).	• Official UK Gov. Website • Submitting a CTA document guidance - Imperial College Healthcare • Document management for combined review applications - MHRA Website

出所) MHRA 公開情報

- [Official UK Gov. Website](#)
- [Submitting a CTA document guidance - Imperial College Healthcare](#)
- [Document management for combined review applications - MHRA Website](#)

2.4. 日本と海外の規制要件の差異の調査・考察

日本と FDA 等の海外の規制当局における、治験開始に必要な届出資料を表 2-10 にまとめた。PMDA に提出する「倫理委員会の承認」や「治験製品概要書」は、FDA, EMA 及び MHRA でも同様の内容を記載する資料が存在する。FDA の「Chemistry, Manufacturing, and Control Information」や EMA の「IMPD」等には CMC パートに関する情報が集約されている一方、PMDA では、「最新の治験製品概要書」等の資料に CMC パートが記載される点異なる。その他の差異として、PMDA に提供する必要がない項目の書類を海外規制当局においては提出を求められることがある。FDA へ提出する「Chemistry, Manufacturing, and Control Information」や EMA の「Documentation Relating To

Compliance With Good Manufacturing Practice (GMP) for the investigational medicinal product」では、GMP への適合性を示す書類の提出が求められる。他にも、FDA の「Form 3674」は臨床試験データの透明性を確保する目的で、臨床試験が [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) に正しく登録されていることを証明するための書類であり、FDA に特有の提出資料である。

委員からのコメントでは、PMDA ではあまりリスクマネジメントプランについて議論されない一方、FDA や EMA ではモジュール 3 内、特に EMA では CMC に関する情報として承認審査の対象として重要視されるという指摘があった。またカルタヘナ法への対応として必要な排出評価を基にした環境影響評価は、PMDA では治験開始時に求められる一方、EMA では Ph1 からデータ収集し途中で当局へ提出することが差異である点もコメントがなされた。治験製品概要書に関しては、海外では IND の際にモジュール 3 を記載せずに治験製品概要書に必要な部分のみを提出することが日本との差異であると指摘がなされた。

その他、米国展開の経験のある専門家のご意見として以下のようなコメントがあった。

- CMC パートにおいて、日本では施設管理の情報を記載する必要はないが、米国での IND 申請では記載が求められる。ただし製造施設が決まれば記載できるレベルの内容であり負担は大きくない。その他、米国での IND 申請では細胞調製に関する詳細な記載を求められた点が日本とは異なる。
- 非臨床試験のデータの扱いに関して、日本ではスポンサーの社内資料や論文を参照する形式が認められる一方、米国では試験内容を申請資料に添付する必要がある点が異なる。

表 2-10 日本と米国・EU、英国の審査報告書の構成・内容の比較

日本：PMDA	米国：FDA	EU：EMA	英国：MHRA	日本と米国・欧州の差異
0. 倫理委員会の承認	0. IRB Approval	0. Prior ethical authorisation	0. Prior ethical authorisation	-
1. 最新の治験製品概要書内、「物理的・科学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成」	6. Chemistry, Manufacturing, and Control Information	7. IMPD	6. IMPD/simplified IMPD	- PMDA：日本独自の規制に基づき、物理的・科学的・薬剤学的性質を詳細に評価し、その関連情報を包括的に求める点が特徴である - FDA：化学的特性や品質管理に重点を置きつつ、製造プロセス全体を明確に示すことが重要である - EMA, MHRA：両局のIMPDは類似するが、それぞれの地域での規制要件が異なる - 日本で要求される情報は、製品の種類、ウイルスの安全性などに限られている。一方、FDAやEMAの書類には製造方法、品質試験方法等の情報も含まれる - ウイルス安全性試験：国・地域によって試験項目が異なる (例: 米国のジカウイルス) - 日本では細胞採取の前日と後日にウイルス検査のための検体採取が必要だが、FDAやEMAでは前日のみ実施される - 日本、米国、欧州のいずれであっても、製品を販売する現地のCDMOに製造を移管し、先発品と同等の製品を製造できる製造施設を確保することが課題である
1. 治験実施計画書	4. Investigator's Brochure 5. Protocol	4. Protocol	3. Protocol	- FDA：リスク評価が厳格である - EMA：多言語対応や倫理委員会による承認を重視されている傾向にある - MHRA：倫理委員会の事前承認が必要である
2. 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書	(FDA type B Meeting) (書類は無い)	9. Scientific Advice and Paediatric Investigation Plan (PIP)	2. Summary of scientific advice/ PIP opinion	FDA：PMDAやEMA、MHRAのような書面の提出はないが、type B meetingが存在する。Pre-IND meetingやサブパートEまたはサブパートH又は類似製品の特定の第1相終了時、第2相終了時、第3相前会議などで議論される
3. インフォームド・コンセント説明文書及び同意文書	11. Informed Consent Document (ガイドラインのみ)	11. Recruitment Arrangements 12. Subject Information, Informed Consent Form And Informed Consent Procedure (ガイドラインのみ)	12. Recruitment arrangements 13. Participant information and informed consent form (ガイドラインのみ)	- 日本：日本製薬工業協会にて作成されている共通テンプレート、または医療機関にて異なるICFを活用している場合がある - FDA, EMA, MHRA：ICFに対して具体的な要件をガイドラインにて示しており、ガイドラインに準じて作成が必要である - 欧州では、多言語でのICF提供が求められることがある。また被験者の人種や出身国に関する規制が異なる点に留意する
5. 最新の治験製品概要書	4. Investigator's Brochure	5. Investigator's Brochure	4. Investigator's Brochure or a document replacing the IB	FDA, EMA, MHRA：非臨床情報と臨床データに必要な患者数は各局で異なる

表 2-10 日本と米国・EU、英国の審査報告書の構成・内容の比較（続き）

日本：PMDA	米国：FDA	EU：EMA	英国：MHRA	日本と米国・欧州の差異
6. 被験製品以外の治験使用製品等に係る最新の科学的知見について記載した文書	1. IND application cover letter	8. Auxiliary medicinal product dossier	7. Auxiliary Medicinal Product Dossier (AMPD)	- FDA：その他の治療法に関する情報や、リスク・ベネフィットに関する評価の項目も含まれる - EMA, MHRA：科学的根拠や、倫理的配慮とリスク評価に関する項目がある
（5. 治験実施計画書、又は同意書）	9. Form1572 (Investigator's statement)	13. Suitability Of The Investigator 14. Suitability Of The Facilities	14. Suitability of investigator/ investigator CV 16. Non-NHS/HSC Site Assessment Form	PMDAでは治験責任医師に関する情報は治験実施計画書や同意書の形式で含まれるが、FDAやEMA, MHRAには専用のフォームがある
-	6. Chemistry, Manufacturing, and Control Information	6. Documentation Relating To Compliance With Good Manufacturing Practice (GMP) for the investigational medicinal product	5. Authorisation of manufacturing and import/QP GMP Certification	FDA, EMA, MHRA：GMPへの適合性を示す書類の提出が必要である
-	-	15. Proof Of Insurance Cover Or Indemnification	9. Proof of insurance	EMA, MHRA：保険に関する証拠の提出が必要である
-	（ガイドラインのみ）	10. Content of the labelling of the investigational medicinal products	8. Content labelling of the IMPs	EMA, MHRA：治験薬のラベル表示に関する書類の提出が必要である
-	10. Form3674	-	-	FDAでは、臨床試験データの透明性を確保する目的で、臨床試験が ClinicalTrials.gov に正しく登録されていることを証明するための書類の提出が必要である

※：専門家へのヒアリングで得た情報

出所）PMDA, FDA, EMA, MHRA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

表 2-11 治験計画の届出資料に関連する有識者コメント

内容	論点	有識者コメント
示唆・留意点等	ウイルス安全性試験	試験項目は地政学的に異なるため、開発の申請を行う国に応じてケアする必要がある
	Risk based approach	- 欧米への申請においてリスクベースドアプローチにもとづき、リスクアセスメントを行った上で戦略を立てることが重要だが、国内企業が苦勞している印象がある - リスクマネジメントプランについてはPMDAではあまり議論されていない印象がある。一方で、FDAやEMAではモジュール3、特にEMAではCMC情報として承認することがあり、重要視する必要がある
	CLIA認定	- 国内ではCLIA認定を取得しているラボが非常に少ない点は、国内ベンチャーにとつての注意点。場合によっては米国等の海外のラボに製品を輸送し試験する必要がある - 出発物質やiPSCセルバンクについても開発早期からCLIA認定ラボでの試験が求められる
	iPSCのMoA証明	「iPSCは比較的MoAを証明しやすい」という記載は訂正が必要と考える。開発段階で治療効果までデザインするためMSCに比べると開発しやすいことはあるが、MoAを証明しやすいというわけではない
	技術移転	開発する上で技術移転が発生するが、CDMOが関与する場合でも技術移転がうまくいかないケースがあると聞いたことがある。これをどう解決するかについて示すべきではないか
	バイオセキュア法	米国のバイオセキュア法の影響で、米国の政府機関や製薬企業と特定の中国バイオ企業との取引が禁じられたため、製造施設の場所や委託企業を考慮する必要がある
	カルタヘナ議定書	- カルタヘナ議定書への対応として、排出評価（バイラルシェディング）のデータが含まれる。そのデータを基にした環境影響評価が承認申請に必要である。日本では治験開始時に求められるが、EUではPh1からデータを収集し、その途中で提出する。このタイミングの違いを示すことが重要である - カルタヘナ議定書に関して、アメリカは批准していないが、日本は批准している。そのため、日本ではカルタヘナ法に基づき治験を行う際に対応が必要である。一方、アメリカでは批准していないためINDでは不要だが、BLAでは環境影響に関する資料が求められる
	担当者の一貫性	- PMDAであまり担当が変わるイメージはない。経験上は、FDAでもレビューを受けている際に担当が変わったことがあった - 再生医療分野では人員が増えているが、担当者が長年同じメンバーであった再生審査部の人員が移動し始めている。2016年頃まではほぼ同じメンバーで、阿吽の呼吸で対応して頂いていたが、そのメンバーが抜けてしまっている。部長クラス的人员は長く在籍しているため、一貫性は保たれているが、新薬部門から人が来ることでレスポンスが異なる場合がある
	治験製品概要書	日本では、製造方法に関する資料を治験製品概要書の追補に入れている。治験途中でスケールアップが発生すると、治験製品概要書の変更につながり、追補も治験施設に提出している場合は、治験施設との交渉も必要になるため負担が大きい
要望等	製造施設のリストアップ	CLIA（Clinical Laboratory Improvement Amendments）基準への適合性を含め、海外で推奨されるCRO、CDMOのリストを作成することは有益である
	国内CDMOの育成	CLIA認定を取得し、かつFDAによる製造保証を受けたCDMOを国内でどのように育成するかは一つのポイントと考える

出所）本事業の委員によるコメント

3. 米国、欧州の承認申請に関する調査

3.1. FDA

3.1.1. 審査報告書の構成

FDA で承認された製品の審査報告書パッケージに含まれる主な書類を表 3-1 に示した。「Clinical Review」や「Statistical Review」、「Clinical Pharmacology Review」等には臨床試験の結果の分析及び評価結果が記載される。「CMC Review」では製品の製造に関する項目として、成分や製造工程、品質管理、安定性試験等の試験結果が記載される。

表 3-1 FDA における審査報告書の主な内容

書類	主な内容
Clinical Review	臨床試験データの分析に関する書類。主に、治験の結果、及び有効性と安全性を評価し、承認を支持するデータがあるかどうかを検討。患者群の特性、治療効果、副作用、薬剤の適応症などが含まれる
Statistical Review	臨床試験データに関する統計的な解析を行う書類。治験結果が統計的に有意な差があるかどうか、分析方法が正確であるかを確認。臨床試験データが薬剤の有効性と安全性を示すかが定量的に評価される
Clinical Pharmacology Review	製品の体内動態、すなわち薬物の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）などについて評価。また、製品の作用機序、副作用のメカニズム、用量設定についても検証される。適切な用法・用量を決定するために重要である
Labelling Review	ラベリングレビューでは製品の使用方法やリスクに関する説明をラベルに正確に反映させることが求められる。副作用、禁忌、警告、使用方法、投与量、対象患者群など、患者に伝えるべき情報が正確であるかが確認される
CMC Review	CMC（Chemistry, Manufacturing, and Controls）レビューは、薬剤の製造に関する規制を評価。具体的には、薬剤の成分、製造過程、品質管理、安定性試験などが含まれる。製造工程や品質管理が適切に行われていることが確認されると、薬剤の品質が保証される
Pharmacology/ Toxicology Review	製品が動物や人間に与える影響を評価する。製品がどのような生理的効果を持つのか、また潜在的な毒性や副作用のリスクがあるかを評価する。評価には前臨床試験（動物実験など）の結果が含まれる
Other Review	上記に該当しない、その他の領域に関する評価が含まれることがある。例えば、製造の製造上の問題、環境への影響、臨床試験のプロトコルなど、追加のレビューが行われることがある

出所）FDA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

3.1.2. FDA で承認された再生医療等製品

米国において承認された再生医療等製品を表 3-2 にまとめた。組織移植製品として Rethymic（他家培養胸腺組織）や MACI（豚由来コラーゲン膜状自家培養軟骨細胞）等が承認されている。細胞移植製品としては、MSC 製品である Ryoncil が急性 GvHD の適応として承認された。そのほか、造血幹細胞移植に用いられる Allocord 等の臍帯血由来ヒト造血幹細胞製品が複数存在するのに加え、がん治療に用いられる Amtagvi（腫瘍由来 T 細胞）や Provenge（自家樹状細胞）が承認されている。

Ex vivo 遺伝子治療においては、Casgevy（ゲノム編集自己 CD34+細胞）等の製品が血液疾患領域で複数承認されているほか、CAR-T 細胞製品や TCR-T 細胞製品が承認されてい

る。特に CAR-T 細胞製品は Kymriah に加え、Yescarta や Breyanzi 等の多数の製品が承認されている。

In vivo 遺伝子治療製品は AAV ベクターを使った製品が多くを占め、脊髄性筋萎縮症に対する Zolgensma 等が存在する。腫瘍溶解ウイルスの Imlygic は悪性黒色腫に対する製品として承認されている。

表 3-2 FDA で承認された RMTs

分類	製品名（一般名）	会社名	製品タイプ	導入遺伝子	主な適応症
組織移植	Rethymic (allogeneic processed thymus tissue – agdc)	Enzyvant Therapeutics	他家培養胸腺組織	－	小児先天性無胸腺症
	StrataGraft (allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat)	Stratatech	ケラチノサイト細胞と真皮線維芽細胞から作製した他家皮膚組織	－	深達性部分層熱傷
	Gintuit (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen)	Organogenesis	細胞シート (他家角化細胞, ウシ由来コラーゲン)	－	歯肉再生
	MACI (Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane)	Vericel	ブタ由来コラーゲン膜上自家培養軟骨細胞	－	膝軟骨全層欠損
細胞移植	Lantidra (donislecel)	CellTrans	他家臍島細胞治療	－	I 型糖尿病
	Laviv (Azficel-T)	Fibrocell Technologies	自己線維芽細胞	－	二キビ瘢痕
	Provenge (sipuleucel-T)	Dendreon	自家樹状細胞 (PAP抗原の提示)		進行性前立腺がん
	Amtagvi (lifileucel)	Iovance Biotherapeutics	腫瘍由来T細胞	－	悪性黒色腫
	AlloCord (HPC Cord Blood)	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	Clevecord (HPC Cord Blood)	Cleveland Cord Blood Center	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	Ducord (HPC Cord Blood)	Duke University School of Medicine	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	Hemacord (HPC, cord blood)	New York Blood Center	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	HPC, Cord Blood	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	HPC, Cord Blood - MD Anderson Cord Blood Bank	MD Anderson Cord Blood Bank	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	HPC, Cord Blood - LifeSouth	LifeSouth Community Blood Centers	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	HPC, Cord Blood - Bloodworks	Bloodworks	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	Omisirge (omidubicel-only)	Gamida Cell	他家臍帯血由来ヒト造血前駆細胞	－	造血幹細胞移植
	Ryoncil (Remestemcel-L)	Mesoblast	他家骨髓由来間葉系幹細胞	－	急性GvHD

表 3-2 FDA で承認された RMTs (続き)

分類	製品名 (一般名)	会社名	製品タイプ	導入遺伝子	主な適応症
Ex-vivo 遺伝子治療	Casgevy (exagamlogeneautotemcel)	Vertex Pharmaceuticals/ CRISPR Therapeutics	自己CD34+細胞 (Cas9 エレクトロポレーション)	なし (BCL11A 発現抑制)	鎌状赤血球症 βサラセミア
	Lyfgenia (lovotibeglogeneautotemcel)	bluebird bio	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	βA-T87Q-globin	鎌状赤血球症
	Skysona (elivaldogene autotemcel)	bluebird bio	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	ABCD1	大脳型副腎白質 ジストロフィー
	Libmeldy (EU) / Lenmeldy (US) (atidarsageneautotemcel)	Orchard Therapeutics	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	ARSA	異染性白質 ジストロフィー
	Zynteglo (betibeglogeneautotemcel)	bluebird bio	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	βA-T87Q-globin	βサラセミア
Ex-vivo 遺伝子治療 (TCR-T)	Tecelra (afamitresgene autoleucel)	Adaptimmune Therapeutics	自己TCR-T細胞	MAGE-A4 TCR	滑膜肉腫
Ex-vivo 遺伝子治療 (CAR-T)	Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)	Janssen pharmaceuticals	自己CAR-T細胞	BCMA-CAR	多発性骨髄腫
	Abecma (idecabtagene vicleucel)	Bristol-Myers Squibb	自己CAR-T細胞	BCMA-CAR	多発性骨髄腫
	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)	Bristol-Myers Squibb	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	大細胞型B細胞 リンパ腫
	Tecartus (brexucabtagene autoleucel)	Kite Pharma	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	マンデル細胞リンパ腫
	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	大細胞型 B細胞リンパ腫
	Kymriah (tisagenlecleucel)	Novartis	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	B細胞性急性リンパ 芽球性白血病
In vivo 遺伝子治療	Beqvez (US) /Durveqtix (EU) (fidanacogeneelaparvovec)	Pfizer	AAV-Spark100	F9 (Padua変異)	血友病B
	Elevidys (delandistrogenemoxeparvovec)	Sarepta Therapeutics	AAVrh74	micro- dystrophin	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー
	Hemgenix (etranacogenedezaparvovec)	CSL Behrin	AAV5	F9 (Padua変異)	血友病B
	Roctavian (valoctocogeneroxaparvovec)	BioMarin	AAV5	F8	血友病A
	Zolgensma (onasemnogeneabeparvovec)	Novartis	AAV9	SMN	脊髄性筋萎縮症
	Luxturna (oretigeneneparvovec)	Spark Therapeutics Novartis	AAV2	RPE65	両アレル性RPE65 変異遺伝性網膜 ジストロフィー
	Adstiladrin (nadofaragenefiradenovec)	Ferring Pharmaceuticals	アデノウイルス5型	IFNα-2b	筋層非浸潤性 膀胱癌
	Vyjuvek (beremagenegeperpavec)	Krystal Biotech	遺伝子改変HSV1ベクター	COL7A1	栄養障害型 表皮水疱症
腫瘍溶解性 ウイルス	Imlygic (talimogenelaherparepvec)	Amgen	腫瘍溶解性HSV1 (ICP34.5, ICP47欠損)	GM-CSF	悪性黒色腫

出所) FDA 公開情報、企業の公開情報

3.2. EMA

3.2.1. 審査報告書の構成

EMA で承認された製品の審査報告書パッケージに含まれる主な書類を表 3-3 に示した。「Scientific Discussion」のセクションにおいて、「Quality aspects」には CMC に関する情報が記載されており、「Non-clinical aspects」には薬力学的試験や安全性薬理試験等の非臨床試験の情報が記載されている。「Clinical aspects」等の資料には臨床試験の試験デザイン

や有効性、安全性等がまとめられている。「Benefit Risk Balance」のセクションにはピボタル試験等における有効性及び安全性の概要が整理され、製品のベネフィットとリスクのバランスが説明される。「Recommendations」のセクションには CBER Advanced Technologies Team (CAT) によるレビューの結果及び、製造販売承認申請に対する審査結果が記載される。

表 3-3 EMA における審査報告書の主な内容

セクション	主要項目	主な内容
Scientific Discussion	Problem statement	疾患または病態、疫学、生物学的性質、臨床症状、診断、管理
	Quality aspects	活性物質、最終製品、化学的、医薬的および生物学的側面に関する考察/結論、今後の品質開発に関する推奨事項
	Non-clinical aspects	一次/二次薬力学試験、安全性薬理学プログラム、薬物動態学、毒性学、動物モデル選択支援試験、生態毒性/環境リスク評価、非臨床に関する考察/結論
	Clinical aspects	GCPコンプライアンス、薬物動態学、薬力学、臨床薬理学に関する考察/結論
	Clinical Efficacy	用量反応試験、全体的な試験デザイン、試験参加者、治療、目的および転帰/エンドポイント、症例数、無作為化、統計学的方法、採用、試験実施、転帰および推定
	Clinical safety	患者曝露量、有害事象、器官別・症候群別の有害事象の解析、臨床検査所見、特殊集団における安全性、免疫学的事象、薬物相互作用及びその他の相互作用に関連する安全性、有害事象による中止、市販後の使用経験、臨床安全性に関する考察・結論
	Risk management Plan	安全性に関する検討事項の概要、医薬品安全性監視計画、リスク最小化対策
	Pharmacovigilance	医薬品安全性監視システム、定期安全性更新報告書提出要件
	New Active Substance	有効物質の申告
	Product Information	ユーザー相談、表示免除、追加モニタリング
Benefit Risk Balance	Therapeutic Context	疾患・病態、利用可能な治療法、主な臨床試験
	Favourable effects	ピボタル試験等の臨床試験結果における治療効果の概要
	Uncertainties and limitations about favourable effects	臨床試験における有効性データに関する、患者数や評価機関等の限界についての説明
	Unfavourable effects	ピボタル試験等の臨床試験結果における有害事象の概要
	Uncertainties and limitations about unfavourable effects	臨床試験における有害事象の検出に関する、患者数や評価機関等の限界についての説明
	Effects Table	有効性及び有害事象に関するデータ
	Benefit-risk assessment and discussion	良い影響と悪い影響の重要性、利益とリスクのバランス
Recommendations	Outcome	品質、安全性および有効性に関するデータのCATレビューに基づくベネフィット/リスクバランス、及び製造販売承認の審査結果について説明
	Conditions or restrictions regarding supply and use	製品の供給及び使用における条件や制限事項についての説明
	Other conditions and requirements of the marketing authorization	承認後一定の期間内に、当該製品の最初の定期安全性更新報告書を提出する必要があること等の説明
	Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product	EMAの要請等によるRisk Management Plan (RMP) の提出の必要性、及び製造販売業者 (MAH) が製品教育プログラムの内容と形式について各国の所管当局と合意する必要性等についての説明

出所) EMA 公開情報、海外規制当局勤務経験のある専門家へのヒアリング

3.2.2. EMA で承認された ATMPs

EU において承認された ATMPs を表 3-4 にまとめた。組織移植製品のうち軟骨関連製品として MACI や Chondrocelect、Spherox が承認されたが現在では Spherox 以外の 2 製品は承認が取消となっている。細胞製品では EBV 陽性移植後リンパ増殖性疾患の治療に用いられる他家 T 細胞の Ebvallo が承認され現在も使用されている。CAR-T 細胞治療製品を中心とする *ex vivo* 遺伝子治療や *in vivo* 遺伝子治療においては、FDA と同様の製品が多く承認されている。また腫瘍溶解ウイルスの Imlygic は EMA においても承認されている。

表 3-4 EMA で承認された ATMPs

分類	製品名（一般名）	会社名	製品タイプ	導入遺伝子	主な適応症
組織移植	Maci (Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane) ※	Vericel	ブタ由来コラーゲン膜上自家培養軟骨細胞	—	膝軟骨全層欠損
	Chondroselect※	TiGenix	自己軟骨細胞	—	軟骨欠損
	Spherox	CO.DON	自己軟骨細胞	—	軟骨欠損
	Holoclar	Chiesi	自家培養角膜上皮細胞	—	角膜上皮幹細胞疲弊症
細胞移植	Provenge (sipuleucel-T) ※	Dendreon	自家樹状細胞 (PAP抗原の提示)		進行性前立腺がん
	Alofisel (darvadstrocel) ※	武田薬品工業	脂肪組織由来幹細胞	—	クローン病に伴う複雑痔瘻
	Ebvallo (tabelecleucel)	Atara Biotherapeutics	他家T細胞	—	EBV陽性移植後リンパ増殖性疾患
Ex-vivo遺伝子治療	Casgevy (exagamglogeneautotemcel)	Vertex Pharmaceuticals/ CRISPR Therapeutics	自己CD34+細胞 (Cas9 エレクトロポレーション)	なし (BCL11A 発現抑制)	鎌状赤血球症 βサラセミア
	Skysona (elivaldogene autotemcel) ※	bluebird bio	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	ABCD1	大脳型副腎白質ジストロフィー
	Libmeldy (EU) / Lenmeldy (US) (atidarsageneautotemcel)	Orchard Therapeutics	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	ARSA	異染性白質ジストロフィー
	Zynteglo (betibeglogeneautotemcel) ※	bluebird bio	自己CD34+細胞 (レンチウイルス)	βA-T87Q-globin	βサラセミア
	Strimvelis	GlaxoSmithKline	自己CD34+細胞 (レトロウイルス)	ADA	アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症
	Zalmoxis※	MolMed	同種T細胞 (レトロウイルス)	HSV-TK, ΔLNGFR	造血器悪性腫瘍 (ドナーT細胞輸注時のGVHD予防)
Ex-vivo遺伝子治療 (CAR-T)	Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)	Janssen pharmaceuticals	自己CAR-T細胞	BCMA-CAR	多発性骨髄腫
	Abecma (idecabtagene vicleucel)	Bristol-Myers Squibb	自己CAR-T細胞	BCMA-CAR	多発性骨髄腫
	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)	Bristol-Myers Squibb	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	大細胞型 B細胞リンパ腫
	Tecartus (brexucabtagene autoleucel)	Kite Pharma	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	マントル細胞リンパ腫
	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	大細胞型 B細胞リンパ腫
	Kymriah (tisagenlecleucel)	Novartis	自己CAR-T細胞	CD19-CAR	B細胞性急性リンパ芽球性白血病
In vivo遺伝子治療	Beqvez (US) /Durveqtix (EU) (fidanacogeneelaparvovec)	Pfizer	AAV-Spark100	F9 (Padua変異)	血友病B
	Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)	CSL Behrin	AAV5	F9 (Padua変異)	血友病B
	Roctavian (valoctocogene oxaparvovec)	BioMarin	AAV5	F8	血友病A
	Upstaza (eladocogene exuparvovec)	PTC Therapeutics	AAV2	AADC	AADC欠損症
	Zolgensma (onasemnogene bepaparvovec)	Novartis	AAV9	SMN	脊髄性筋萎縮症
	Luxturna (oretigeneneparvovec)	Spark Therapeutics Novartis	AAV2	RPE65	両アレル性RPE65 変異遺伝性網膜ジストロフィー
	Glybera (alipogene tiparvovec) ※	Uniqure	AAV1	LPL	リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症
腫瘍溶解性ウイルス	Imlygic (talimogene laherparepvec)	Amgen	腫瘍溶解性HSV1 (ICP34.5, ICP47欠損)	GM-CSF	悪性黒色腫

※：承認取消された製品、又は承認が継続されなかった製品

出所）EMA 公開情報、企業の公開情報

3.3. 既承認製品を用いた審査報告書の調査による審査の論点

表 3-5 に記載した 6 製品について、審査報告書等の公開情報から推測される審査の論点を表 3-6 にまとめた。規制当局が公開する承認製品の審査報告書、Information Request、各種ミーティング資料等から、スポンサーへの照会事項、及びそれに関連する情報を審査報告書等から抽出した。これらの情報をもとに表 3-6 において、各製品の主な審査の論点、及び開発時の留意点をまとめた。

MSC 製品として、EMA で承認された Alofisel（2024 年に取り下げ）、及び FDA で承認された Ryoncil を調査した。一般に MSC 製品は mechanism of action（MoA）を特定することは容易でないとされており、Ryoncil の MoA は「unclear」となっている。一方、Alofisel の public assessment report には「proposed MoA」として MoA が免疫調節及び抗炎症作用に基づくと記載されている。Alofisel に関しては EMA の public assessment report を中心に調査が行われ、製造工程、試験法（potency assay）、及び Efficacy に関して主に当局からの照会がなされていた。Ryoncil でも potency・MoA 及び efficacy に関する照会事項があり、MSC 製品におけるこれらの情報の重要性がわかる。

CAR-T 製品である Yescarta は FDA の審査資料、及び EMA の public assessment report 等を中心に調査した。主な審査の論点として 5 つが抽出されており、特に分析バリデーション及びウイルスベクター管理に関する照会事項が多かった。ウイルスベクターを用いる製品の場合、ベクターには単なる原材料としてではなく drug substance（DS）と同様の細やかな対応が求められる。

腫瘍浸潤リンパ球である Amtagvi 及び臍帯血由来ヒト造血前駆細胞である Omisirge は、いずれも FDA で承認されており審査資料を中心に調査した。Amtagvi では Critical Quality Attribute（CQA）、comparability、及び leachables が主な審査の論点として抽出され、Omisirge では残留物、leachables assessment、試験法が主な論点として挙げられた。いずれも leachables について指摘を受けている点が共通する。最後に唯一のコンビネーション製品である MACI は、現在承認されている FDA の審査書類を中心に調査した。原材料、無菌試験、specification の 3 つの主な審査の論点が挙げられ、原材料については申請国・地域の最新の規制に合わせて承認申請することが必要と考えられる。

表 3-5 審査報告書の調査の対象製品

製品	カテゴリー	製品タイプ	開発企業	承認状況	適応症	MoAの 明確性※3	Efficacyの 明確性※3
Alofisel	細胞治療 (間葉系 幹細胞)	脂肪由来 間葉系幹細胞 (他家)	武田薬品工業	EMA (2018) ※1	クローン病に伴う 複雑痔瘻	明確 ("Proposed MoA" は免疫調節・抗炎症 作用に基づく)	不明確
Ryoncil		骨髄由来 間葉系幹細胞 (他家)	Mesoblast	FDA (2024) PMDA (テムセル として2015年に 承認)	急性GvHD	不明確 (MoA is unclear)	不明確な可能性 あり
Yescarta	Ex-vivo 遺伝子治療	CD19を標的とする CAR-T細胞	Kite Pharma /Gilead Sciences	FDA (2017) EMA (2018) PMDA (2021)	再発又は難治性 の大細胞型B細 胞リンパ腫	明確 (炎症性サイトカイン 等を介したCD19発現 細胞の障害)	明確 (単群試験における 完全寛解率、奏功 期間) (FDA)
Amtagvi	細胞治療	腫瘍浸潤リンパ球 (自家)	Iovance Biotherapeu- tics	FDA (2024)	進行メラノーマ	不明確 (Not established a specific MoA)	比較的明確 (単群の2つのコホ- ートの結果を総合して efficacyを証明)
Omisirge		臍帯血由来 ヒト造血前駆細胞 (他家)	Gamida	FDA (2023)	化学療法等の後 に臍帯血移植を 予定している血液 がん患者	明確 (ニコチンアミド刺激 による幹細胞性・骨 髄定着性の向上)	明確 (臍帯血移植群に 比べて好中球の 回復が早い)
MACI	再生医療 (コンピネ- ーション製品)	ブタ由来コラーゲン 膜上自家培養 軟骨細胞	Vericel	FDA (2016) EMA (2013) ※1	膝の軟骨欠損に 対する軟骨細胞 の植込み	不明確 (MoA has not been established)	明確 (膝の機能、 痛みのスコア改善)

※1：承認取り下げ ※2：承認取消 ※3：審査報告書、公開情報から記載

出所) FDA, EMA 公開情報、企業の公開情報

表 3-6 審査の主な論点

製品	項目	審査の論点・開発時の留意点
Alofisel	製造工程	- MSCは細胞倍加数の許容範囲の情報の提供を求められることがある - スポンサーは細胞倍加数の上限を設定する必要がある
	試験法（potency assay）	- 承認審査の早期段階においてpotency assayに関する異議が提起されることがある - 通常potency assayはPhase3試験開始までに必要とされ、試験法の妥当性を裏付けるデータは重要である - 適切な経験が得られた後、臨床データからpotency assayの再検証の実施をCAT（EMA's committee for advanced therapies）から推奨される可能性がある
	Efficacy	- ピボタル試験のエフェクトサイズや試験数によっては、追加の臨床試験の実施によって有効性が証明することが要求される 2018年の承認後、EMAに報告した追加試験の結果ではプラセボ群との有意差は示されなかったことから、2024年12月にはEUでの自主的な販売承認取り下げの判断がスポンサーによってなされた - 細胞製品に限らず、適切な例数で臨床の有用性を見極めることは極めて重要である 「投与した薬剤が患部に到達していたのか」、「ドナー間差」等の、薬効以外の点に課題があった可能性もある - 本製品の適応症であるクローン病に伴う複雑痔瘻では、その重症度や同時に服用している薬剤が、試験結果に影響している可能性があることに留意する必要がある - 本製品は全身ではなく局所投与で瘻孔にアプローチするため、「臨床試験内でどのようなサロゲートが設定されていたのか」、「それがサロゲートとして妥当であったのか」、「どのようなエンドポイントを設定すると有効性が正しく評価できるのか」がポイントとなる
Ryoncil	MoA・potency	- スポンサーが提案するTNFR1及びT細胞に基づくMoA仮説が否定され、当局から代替MoAの提示を求められる可能性がある - 公開情報からは解読しきれないが、potencyマーカーとして測定された「TNFR1レベル」が細胞（MSC）側と患者側のどちらにおける情報なのか、及びそれらが連動するのかが重要 - 一般論として、MSCを添加することでT細胞活性が低下するが、それだけではMSCがTNFR1に対してどのような機能を発揮しているか解明しきれなかった可能性がある。In vitroでpotencyを証明するための手法の構築が必要と考えられる - MoAが不明確でもFDAにチャレンジできる可能性があるとの示唆が提示された事例であり、MoAが不明確なことがFDAへのチャレンジのハードルになっている企業にとっては有益な情報になる
	Extractables & Leachables	- 溶出物は製品の安全性に関連する事項のため、保存期間の上限のデータ取得を求められることがある 例：48か月保存される可能性のある製品に対して、6か月の試験期間では短すぎる - 参考：ICH-Q3E
	Specification	出荷規格または特性解析項目として、将来の製法変更において指標となる項目および分析法を設定することが推奨される
	保存安定性	- 凍結製品については、実使用時（解凍後）に、生細胞数/率のみならず、製品の品質・特性が保たれているか確認が求められる場合がある - 凍結条件、保存条件、解凍条件及び凍結剤の種類は細胞の生存率に大きく影響するため、最適条件の検討が必要。細胞により至適条件が異なることが想定される、凍結剤の患者への影響の評価が求められることがある - なお、再溶解後の安定性の検証（E&L試験）は最終的な上市審査に必要なが、治験時点で必要なのではない
	製造施設	- 申請データが不十分な場合PLI（Pre-license inspections）が行われない場合がある - 米国で治験を行う場合、少なくともピボタル試験の開始前までにcGMP準拠施設で治験製品を製造する必要があると考えられる。ただし、comparabilityの観点で、途中で製造施設を変更するよりも当初からGMP準拠施設を使用した方が良い場合もある - 製造施設を選定・変更する際はcGMP準拠であるか確認する必要がある - 国内企業がPh1を実施する際に治験製品の製造が治験薬GMPに完全に準拠できていない場合に、海外展開の課題となる例が散見される
	Efficacy	- FDA's Oncologic Drugs Advisory Committeeにおいて過半数で賛成意見が出された製品において、初回BLAに対してComplete response Letter（CRL）が提示される可能性がある - その際、無作為化比較試験における追加データの提出が求められる場合がある
	同等性同質性に関する当局とのコミュニケーション	臨床初期段階での製造施設や製造方法の変更をIND amendmentとして規制当局に届け出ないことにより注意を受ける場合がある。製品仕様や設計変更等に関するコミュニケーションをFDAと十分にとる必要がある

青字：開発時の留意点

表 3-6 審査の主な論点（続き）

製品	項目	審査の論点・開発時の留意点
Yescarta	分析バリデーション	• FDAによる審査では分析バリデーションが重要視されることがある • 分析バリデーションは技術移転においても極めて重要な項目であり、ICH-Q2に準じた対応が必要
	ウイルスベクター管理	• 供給元の経験が不十分でGMP等の対応に不備がある等の理由で、照会事項が増加する可能性がある • Control of Materialsに並列した管理では許容されず、製造工程、原材料等もBLAへの記載が求められることがある • 開発早期から、PCTMを活用したベクターの適格性試験が求められる可能性があり、分析バリデーションが必要となる • 委託製造の場合、輸送条件、出荷毎に含まれるベクター量等の詳細管理が必要となる • 保管施設を選定した根拠が求められる。選定基準を事前に整理することが重要である • 品質管理ではウイルスベクターを質量分析装置で評価するのではなく、感染させた細胞の特徴を見る必要がある • ウイルスベクターのCQAを特定するためにはPCTM（スタンダード）と比較して感染力が評価されるべきである • ウイルスベクターが単なる原材料扱いではなく、相応の負担がかかる品質評価が課される可能性があることに留意する • 製法や製造施設に変更に対応するため、製法・分析法がポジティブコントロールを含めて適切に確立することが重要である
	出発物質（原料）	• アフェレーシスのデバイス（採取キット）は、保存や輸送を前提としておらず、保存・輸送に用いる場合は開発者による試験が必要（アフェレーシスバッグは、出発原料を保管するコンテナになる。GMP製品でも無い） • 使用するドライシッパー、アルミカセット等についての説明が求められる。使用等、詳細が必要であるため、綿密な計画が推奨される
	ポジティブコントロールテストマテリアル（PCTM）	• 早期に確立し、特性解析を適切に行う必要がある。アッセイ時の使用方法も、分析法によって最適化が必要 • PCTMは、製造場所・出発原料の種類を含めて情報を提出する必要がある • 保存安定性試験の実施も必要となる
	コールドチェーン	• 最終製品の保管要件の変更が発生する場合がある。 • 医療機関の状況の多様性、輸送先の多様性、税関での扱い等を事前に考慮した輸送・安定性の試験が重要 • 使用するドライシッパー、アルミカセット等についての説明が求められる。使用等、詳細が必要であるため、綿密な計画が推奨される • コールドチェーンは最終製品の要件を固める際に重要視すべき点だが、原料を採取する施設、すなわち医療機関における作業も重要である。アフェレーシスは造血幹細胞移植と同等の基準の施設で行われていることが予想できるが、その環境を受け入れるための試験は必要である • 製品を扱う医療機関の基準として、日本においては現時点ではメーカー独自の基準を設定する方法、及びFACTやAABB等の基準に従う方法がある。米国・欧州においてはFACT、AABBの基準を満たす必要がある • 参考：Kymriahはアフェレーシス後に調製作業が必要のため、GMPグレードの施設が必要になる

青字：開発時の留意点

表 3-6 審査の主な論点（続き）

製品	項目	審査の論点・開発時の留意点
Amtagvi	CQA	• CQA • 迅速承認後にCQAを明確化する戦略をとることが可能である。臨床的に意味のある効果から、CQAを特定することになる • 臨床試験の結果からCQAの特定が可能なプランは必要である • 最終的には、製造の一貫性/管理を確保し、品質と効力のある医薬品ロットを区別するために、CQA、release acceptance criteria、及び臨床反応の相関関係の証明が求められる • Release acceptance criteria • BLA受理後に、release acceptance criteriaの設定に関して指摘／議論がされることがある • CQAがクリアでなくても、有効性が明確であれば、release acceptance criteriaを設定可能な場合がある（有効性を客観的に評価できるindicationのために許容された可能性はある） • 臨床試験において一定数のresponderがいること、及びindicationの設定が重要。ただし、同等性が示されている製品のデータでの議論が求められる • 臨床試験における有効性で議論される場合において、FDAはランダム化試験が重視されることがある （例：シングルアームでstable diseaseの患者に関して、意味のある効果として扱われなかった様子が伺われる）
	Comparability	• 承認審査において製法変更・製造施設追加におけるcomparabilityが重要視された • Comparabilityの説明には明確なCQAの特定が必要（本件では、CQAが特定できていなかったため製造施設の拡大に制約があった） • 製造所追加においてもcomparabilityの証明が重要。製造販売承認を得るまでは、製造所は一か所に限定した方が良い場合がある • メジャーな製法変更が行われた場合、追加の臨床試験が必要になる
	Leachables	• FDAは、容器完全性試験について高い要求がされることがある • 承認申請時に厳しく要求されることがある（PMDAよりも厳しい可能性がある） • 適切なポジティブコントロールを用意することが重要 • 使用期間、及びcumulative reachableに関連して多くの指摘がなされる可能性がある • 今回のケースでは、Post-Marketing Commitmentが設定されたが、Leachableの評価を事前に行うことで、スムーズな開発／承認を実現し得る

青字：開発時の留意点

表 3-6 審査の主な論点（続き）

製品	項目	審査の論点・開発時の留意点
Omisirge	Residual cell culture impurities	- Ex-vivo expansion工程が製造工程に含まれるため、残留物について厳しく管理することが求められる（残留物の詳細は不明） 何が含まれていると考えられるか、そしてそれらを適切な感度で検出する試験系を確立できているかが重要である - サンプリング対象は最初の一定数のバッチに限らず、年間を通じてサンプリングすることが求められる可能性がある - 臨床開発の段階から試験法を確立して評価することが重要 - 一般論として、培地成分について下記のような指摘を受けることがある。臨床グレードを使用していれば問題ないが、研究グレードの場合、安全性等が問題になり得る 「製造過程において、安全性のアセスメントが難しい培地由来成分が混入していないか」 「それらimpuritiesを除外する方法を構築できないか」
	Leachables assessment	- バッグや最終容器については leachables（溶解物）の試験が、実際の保存・使用条件下で求められる場合がある。 理論上のリスクアセスメントだけではなく、実測値のデータが必要なことに留意する - 製品ラベルのシールやインク等の変更時にデータを取り直すことが要求される
	試験法	リリース試験の実施が出荷に物理的に間に合わないケースがある。 患者のbenefitのため、2-3週間追加でフルリリースを待つのではなく、代替試験法（迅速試験）でリリースして投与することも許容される場合がある
MACI	原材料	- 申請国外で承認された製品であっても、申請国の規制に適合しているかの確認を求められることがある - 例：ヨーロッパのCEマークとFDAの違い - 供給業者と適切な契約や取り決めを締結することが重要である - 原材料として使用する承認品（医薬品・医療機器）について、いかなる変更も把握し、master file等に随時反映することが求められる - 医療機器の生物学的安全性ガイダンス（ISO 10993シリーズ）は随時改訂されており、過去に上市された製品の場合、最新の要求事項を満たしていない場合がある。随時、最新の規制をキャッチアップして評価することが求められる
	無菌試験	- 最新の規制に適合するよう試験方法・バリデーション方法をアップデートすることが求められる - 自家製品の場合は製造量が少なく有効期限が短いため、局法に基づく抜き取りの考え方が適用されない場合がある - 本製品はdrug substrateである培養軟骨細胞をコラーゲン膜に接種した、ティッシュエンジニアリング製品に近い製品であるため、細胞懸濁液と同様の無菌試験スキームは適用が難しい点に注意が必要となる - 無菌検査の方法によって、検体の性状、（製品全体に対する）検体量が検出感度へ影響するため、検査法の選択理由のjustificationが求められる - 無菌試験のバリデーションには環境測定で検出された菌も考慮に入れる必要がある - 例：無菌試験の検出感度でpossible riskである浮遊菌を検出できることを確認する
	Specification	- 既承認の医療機器を原材料として用いても、規制当局の要求する規格（試験法を含む）が追加で要求されることがあることに注意が必要となる - 当局からの指摘をふまえ、SOP等をアップデートし、実行できるようにしておく必要がある

青字：開発時の留意点

出所）本事業の委員によるコメント、専門家へのヒアリング

3.4. 元 FDA 審査官へのヒアリングで得られた情報

本事業では公開情報の調査や委員会での意見収集のほか、元 FDA の審査官に対するヒアリングを行った。国内で開発が盛んな一方で情報が不足する MSC 製品に関する 2 つの質問に加え、real world data/real world evidence の活用法、及び米国治験における cGMP 準拠について質問を行った。質問内容及び専門家から得られたコメントは表 3-7 に記載した。なお、以下に記載する情報は、ヒアリング対象者個人の見解に基づくものであり、FDA の公式見解を示すものではないことに留意されたい。

表 3-7 元 FDA 審査官へのヒアリングで得られた情報

	質問内容	コメント
1. MSC製品の承認要件		
1-1	【Ryoncil】 - RyoncilはFDAで承認されたが、有効性の証明に関する課題をどのように克服したと考え得るか？ - Ryoncilが承認された背景として、臨床試験において有効性を明確に示すことができたことがあるのか、あるいは患者層の絞り込み等の工夫はあったのか？ 【Alofisel】 - Alofiselの場合、承認の可能性を高めるのに何が必要であったと考えるか？	【Ryoncil】 - Ryoncilの臨床試験は非常に良いと言えるレベルではなかったが、complete responseが30%程度に見られ、ある程度良好な結果であった。製造販売承認を得る上で重要だった点として、MSC製品の安全性が高いこと、及び重篤な疾患に対して開発されたこと、小児に対する製品であることが挙げられる - 開発における最大の課題はpotency assayの結果が臨床における有効性と相関していなかった点である。Potency assayと臨床結果の相関性がなかったことが、諮問委員会が承認を推奨したにもかかわらず、承認されなかった理由と考える 2022年以降、スポンサーは新たな臨床試験を行う計画があると考えていたが、SBRA（summary basis of regulatory approval）を見る限り、臨床試験は行われていない。スポンサーは、よりpotencyを反映した新しいアッセイ法を構築したことで承認されたと考えられる 【Alofisel】 - Alofiselに関しては、一つの臨床試験の結果が良好であったが、追加で実施された臨床試験では良好な結果を再現できなかったため承認が取り下げられた
1-2	- MSC製品がFDAに承認されるために重要な要素は何か？ - FDAとの相談やNIHとの連携など、スポンサーが実施し得る取組があるか？	- RyoncilはFDAで承認された最初のMSC製品だが、CAR-T製品のように今後複数の製品が続けて承認されると考えるべきではない - Mesoblast社はFDAとよくコミュニケーションをとっていた。両者が共同研究をしていたかは知らない - NIHはMSCに投資しているが、MSCよりもiPSCに特に関心を持っているかは分からない - 課題が生じた際にゼロから分析法を考案する必要があるように、予備的な分析法を準備することは重要 - FDAのMSCコンソーシアムでは複数のドナー由来のMSCの染色体の安定性及びエピジェネティクス、プロテオーム等の研究が行われたが、ドナー間のばらつきが非常に大きかった

表 3-7 元 FDA 審査官へのヒアリングで得られた情報（続き）

	質問内容	コメント
2. MSC製品及びそのセルバンク更新における評価項目		
2-1	MSC製品のセルバンク評価 - iPSC、ウイルス、MSC等、評価すべき事項は多岐にわたるが、一般論として、特にMSC製品及びMSC製品のセルバンクの交換における同等性評価では、どのような項目が評価されるべきか？ - 評価項目としてMSCの細胞機能を評価するフェノタイプ等の試験、薬効機能に影響すると考えられる細胞のsubpopulationの限定の有無、原料等があると思われるが、他に何を実施し得るか？	- 他家MSC製品のガイダンス（ドラフト）を参考にするべきである - FDAが細胞バンクに求めるものは、その細胞バンクが治療を目的とする患者数による - Mesoblast社のようにセルバンクを拡大し幅広く患者に使用する例と、少数の患者に限定して利用する例がある - IND段階のMSCのセルバンクが変更される場合、適切に製造し安全性試験を行う以外に多くの事項は要求されないと考ええる - iPSC由来のMSC製品の場合、シードロットから新しいマスターセルバンクを構築する際にはcomparability試験やadventitious agents試験等を実施する必要がある。同一の患者由来の細胞を用いる場合はそれほど複雑なものではないが、目的とする細胞を作製できる必要がある。さらにrelease criteriaの適合性の証明、及びproof of conceptが機能することを示すin vitro及び動物試験のデータ取得が必要である
2-2	- MSCのセルバンクの管理について、考慮すべきポイントを伺いたい。一般論として、他家MSC製品では継代数が多いと細胞老化（senescence）してしまうために、最終製品として大量の細胞数が求められる場合は、同等性を確保しつつ元のマスターセルバンクのドナーやロットを交換しながら製造することが求められ、変動リスクが高くなると思われる。そのため、MSCのセルバンクとして、評価すべき事項は多岐にわたるが、有効性に結び付く特性の評価が重要と考えられる。 - この場合のセルバンクの交換における同等性評価では、どのような項目が評価されるべきか？ INDや承認申請の際に注視される点についてご意見を伺いたい。	- ドナーが変更される場合、最終製品が元の製品と同等の挙動を示すことを証明する必要がある - 原材料は常に重要なポイントである。異なる原材料を使用する場合、対応事項ははるかに複雑になる - セルバンク自体の評価事項としては、growth characteristic、フェノタイプの再現性、CD45等のマーカー分子の発現の再現性がある - Characterization testと呼ばれる試験によって、従来の製品と同様の挙動を占めるかどうかを確認することも有用である。この場合、臨床試験等で用いたサンプルをretention sampleとして残しておくことが重要である - MSC製品を開発する上での問題の一つは、ドナーの適性を判断できない点にある。若い年齢のドナーから採取した細胞でもばらつきがある。また同じドナー由来の細胞でも数か月後に採取したものでは特徴が異なることがある。おそらく、多数のドナーをテストし、最終的な測定値に最も適合するドナーを選択することが必要である - 個体差を抑えるために複数のドナープールからMSC製品を作製する方法もある - 適応症や期待するMoAに応じてドナーに求める特性を変更することも考えられる - iPSC由来の細胞であっても、腕の線維芽細胞と脚の線維芽細胞では、その働きがまったく異なる

表 3-7 元 FDA 審査官へのヒアリングで得られた情報（続き）

	質問内容	コメント
3. Real world data/real world evidenceの活用		
3-1	RWDを用いた解析を行う場合にコントロールをどのように置くべきか？	- 臨床試験におけるRWDの活用に関する資料は多数公開されている - RWDを用いた解析を行う場合には、コントロール群となり得る情報のデータベースを得る必要がある - デジタルデバイス活用やパーキンソン病の領域ではRWDが使われる事例がある - MSC製品の開発においてRWDの活用事例はあまり思いつかない - FDAは臨床試験におけるAIの利用には積極的と考える。すでにホワイトペーパーも公開されている - コンパレーターに既存の臨床データを使用することはこれまでも行われている - シングルアームの時のコンパレータのデータ処理や、RWDを使った統計解析に、AIを用いたBayesian分析を利用できるかどうかはわからないが、関係するFDAの担当を見つけて聞いたほうが良い
4. cGMP準拠		
4-1	- 製造と品質には適切なレベルのGMPが必要だが、設備・施設についてはバリデーションされていない施設でもよいのか？ - あるいは適切なレベルのcGMPの達成できる施設であれば、FDA査察は必要なく企業が管理すれば良いのか？ - ガイドンスではどちらとも取れる記載になっている。 - どの程度の施設であれば要件を満たすと考えべきか？	- USではPh1時点でGMPのregulatory requirementsを満たす必要はないが、法定要件を満たす必要があるというガイドンスがある - 基本的にPh1では完全なGMP適合の必要はないが、品質システムを備え、製品を製造できるレベルに達している必要がある - 法律上はGMPである必要があると規定されているが、Ph2までは規制上のGMPではない。Ph2以降では、GMPを遵守する必要がある
4-2	ピボタル試験（Ph3）以降はバリデートされた商用GMP準拠施設で治験製品を製造する必要があると認識しているがご認識に相違はないか？	- ピボタル試験以降、治験薬は商業的CGMPに準拠した施設で製造されなければならない。つまり、GMPに準拠した施設であることと、製品に使用するすべてのアッセイが正式にバリデートされていなければならない - 製造施設のGMP適合性と製品のバリデーションは別々に考える必要がある - Compendialに含まれていないすべてのアッセイは、ICH Q2の原則に従って検証する必要がある、Ph3で実施する必要がある。これらのバリデーションは承認申請の一部となるため、事前にまとめる必要がある
4-3	- Ph1、Ph2施設が査察を受けることはあるのか？ - 査察を受けるのはPAI（pre-approval inspection）としてBLA申請後に受けることになり、Ph3製造の前に査察を受けることは無いと理解している。PAIの際にはエンジニアリングパッチ、Ph3サンプル製造の記録、プロセスバリデーションやベリフィケーションの記録がGMPのもとに査察で確認を受ける。 - パッチ数が少ないときはPh3だけでなくPh1及びPh2の製造サンプルも検査されるのか、またGMPでなくても指摘されないか？	- 他の国・地域とは異なり、米国では原則としてPAIまではFDAによるインスペクションは行われない - PAIの検査は非常に重要で、非常に徹底しており、Form 483というフォーマットに沿って実施される。スポンサーは本検査に対応する必要があり、不備があれば開発が遅れる可能性がある - すべてのバッチレコードが検査される - 製造の一貫性を確認するため、Ph3サンプルが少ない場合、製造方法が同じPh1及びPh2のサンプルが検査されることはある。その場合GMP下で製造されたものでなくてもよい
4-4	この点についてさらに説明するガイドンスがあれば併せてご教示いただきたいが、査察は他のバイオリジクスと同じ扱いになるか？	ガイドンスはFDAのウェブサイト上に公開されている

出所) 元 FDA 審査官へのヒアリング

4. 米国、欧州の相談業務に関する調査

本章では、FDA、EMA 及び MHRA における再生医療等製品に関連する相談業務を調査した。各当局の各相談業務は、開発段階・相談可能な領域ごとに分類可能である。ここでは、開発段階を応用研究、非臨床試験、Ph1、Ph2、Ph3、及び承認審査の 5 段階、相談可能な領域は非臨床/臨床、CMC、規制/手続、実用化促進制度関連、及びその他の 5 つに分類して記載している。また、図 4-1 中に記載されている「FDA①」等の記載は、後段の相談業務での相談可能な内容や必要な手続きと対応している。詳細な手続き等の情報は後段の図表を参照されたい。

相談業務に関して、本事業の委員からは「信頼性のあるデータを用意すべき」や「戦略を構築してから相談すべき」といった旨の意見が得られた。具体的には、以下のようなコメントがあった。

- 当局との相談業務においては、**raw data** が存在しない試験法まで当局に提示するのではなく、信頼性のあるデータを得られる試験法に限定して承認申請のロジックを構築することが望ましい。その上で、構築したロジックに問題がないかどうかのみを当局に相談すべきである。
- 何をどこまで準備しておくべきかを明確にすることが重要である。規制当局に対して「何をどうすればよいか」を尋ねるのは避けるべきで、そもそも論が語られたうえで、相談した企業側に宿題が増えてしまう。日本でも海外でも、開発を開始する際の知識管理と戦略立案が重要であり、その上で、手順やお作法の違いを整理すべきである。
- ラショナルレ（合理的根拠） がしっかりしていることが前提だ。それぞれの項目に対して十分なデータを持っていることが重要であり、論文を引用して「だいたい同じだから大丈夫だろう」といった姿勢では不十分だ。特にアカデミア発のベンチャーではその傾向が見られるが、製品に関するデータは必須である。引用する場合には、なぜそのデータを引用するのかを明確にする必要がある。**raw data** が不足している場合、それが準備不足と見なされる可能性があると考えている。

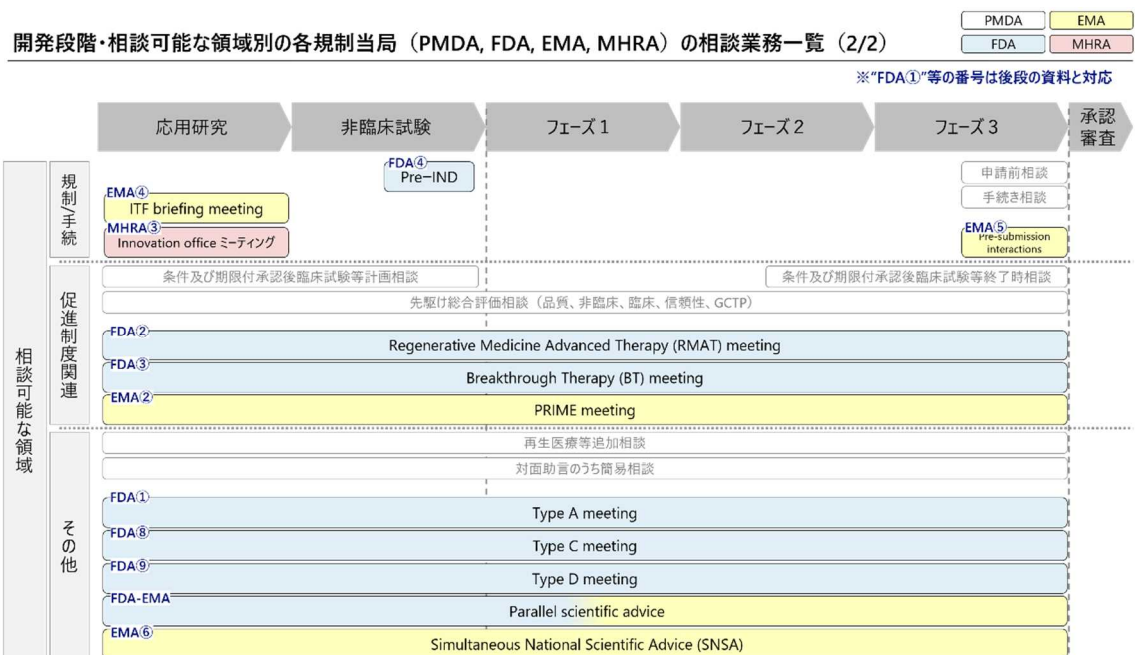
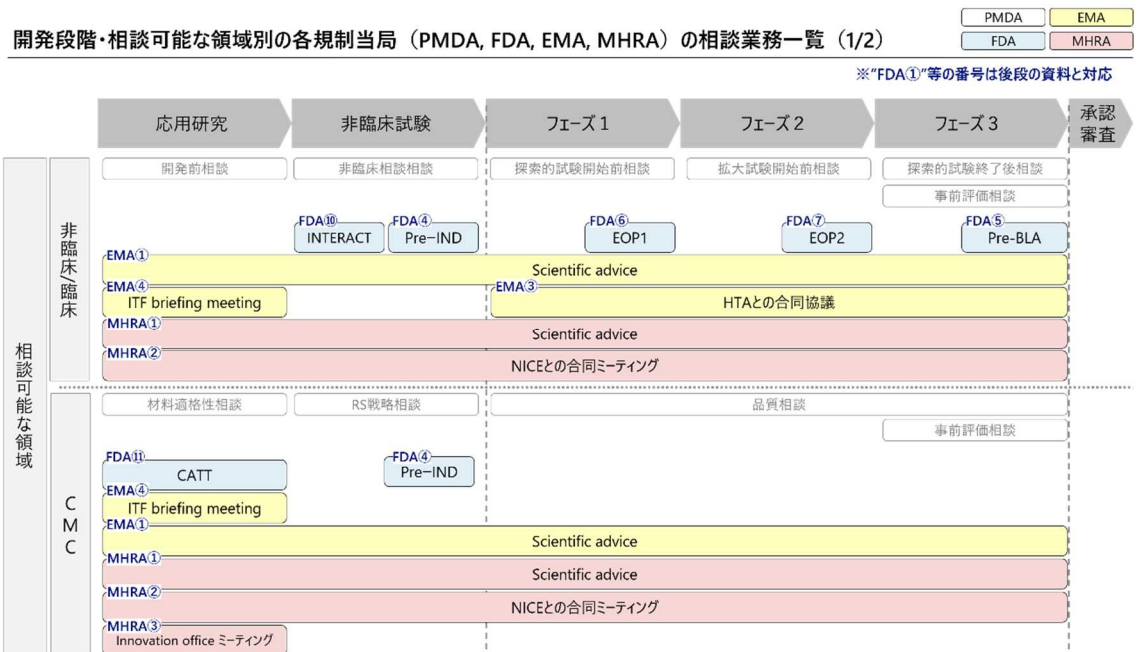


図 4-1 各規制当局の相談業務まとめ

出所）FDA, EMA, MHRA, PMDA 公開情報

4.1. FDA

4.1.1. 実施可能な相談業務

FDA の再生医療等製品に関連した相談業務は開発段階に応じて、11 種類が設定されてい

る（図 4-2）。FDA において特徴的であるのは、各相談業務が Type A, Type B, Type B End-of-Phase (EOP), Type C, Type D, INTERACT 等のいずれかに分類されている点である。Type A meeting は「中断した製品開発を再開する際に必要な会議」、Type B meeting は「開発プロセスの重要な節目（例：臨床試験開始前）に開催される会議」又は「Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation（RMAT）及び Breakthrough Therapy（BT）等の指定を受けた製品のマイルストーンごとに実施される会議」、Type B（EOP）meeting は「開発の終了段階で実施される会議」、Type C meeting は「任意の重要なポイントで開催される会議」、Type D meeting は「限定的な範囲での迅速なアドバイスを提供する会議」、及び INTERACT meeting は「開発の早期段階での規制アドバイスを目的とした会議」である。

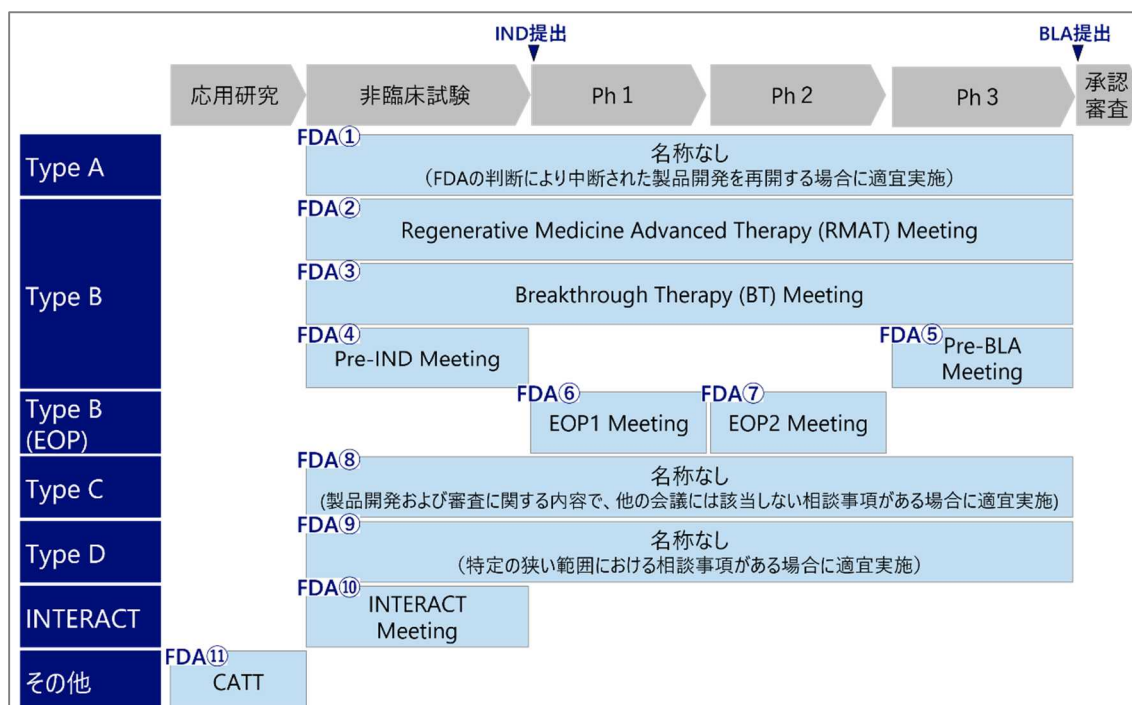


図 4-2 開発ステージごとの FDA の相談業務一覧

出所) FDA「Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products
Guidance for Industry」

それぞれの相談業務では相談可能な内容が規定されており、具体的な内容は以下の表 4-1 の通りである。FDA の相談業務に関して、本事業の委員からは「Pre-IND meeting は開発計画の全体像を構築し、IND 申請に向けたフィードバックを得る場として重要視されている一方、INTERACT meeting の必要性には疑問がある」や「Type C meeting は CMC の観点で特に製法変更時に有用とされている」といった旨の意見が得られた。具体的には、以下のようなコメントがあった。

- INTERACT meeting の必要性には疑問がある。Pre-IND meetingの方が早く確実であると認識しており、Pre-IND meetingで疑問が生じた場合にはType C meetingを活用すればよいと考えていた。
- EOP2 までには十分なデータが用意されていることが望ましい。Pre-IND meetingの段階では、今後の開発計画を含めた全体像を構築することが求められる。この段階で現時点の考えを示すことで、FDA からフィードバックを得ることができる。その結果、INDに進むことが可能になる。Ph1では特にpotencyや安全性の観点が重視されるが、次のフェーズに進む際に受け入れられやすい状況を作ることが重要だと考えている。
- INDの段階では、efficacyに関する*in vitro* データなども含めて相談を進めていく必要がある。CMCの観点からは、データの一貫性や整合性が求められる。最終的な*in vitro* アッセイとつながる形で、どのように証明していくかという戦略を持つことが重要だ。ただし、Pre-IND meetingの段階ですべてを提示するのは議論の余地がある。開発上の大きなハードルになることは避けたいので、バランスを見ながら進める必要があると思う。
- Type C meetingはCMCの観点で相談した実績がある。利用タイミングとしては、製法変更の際に有用であると考えている。

上記のほか、米国展開の経験がある専門家からの意見として、以下のご意見が得られた。なおPre-IND meetingの開催形式に関しては、2024年1月以降、対面又はバーチャル形式での開催が可能となることが通知されている（Update on In-Person Face-to-Face Formal Meetings with FDA）ことに留意する。

- Pre-IND meeting実施後にFDAと相談する機会がなく、そのままIND申請をする必要がある点に難しさを感じた。Pre-IND meeting前に、現地のコンサルタントや申請経験のある専門家のアドバイスを得ることが重要である。
- Pre-IND meetingでは当局と十分なコミュニケーションをとることが難しいため、実用化促進制度における「FDAとの文書によるコミュニケーションの増加」のメリットはスポンサーにとって有用であると考えている。ただし、スポンサーにとっては申請データを早期に準備する必要があるため、当局のスピードに対応するエフォートが必要となる点に注意が必要である。
- Pre-IND meetingは原則として書面のやりとりでコミュニケーションが行われ、対面で助言を受ける機会は乏しいと認識している。
- INTERACT meetingは重要工程となるうる製法や原材料等についてピンポイントの相談が可能な点が有用である。

表 4-1 FDA の相談業務で相談可能な内容

相談業務の名称		相談可能な内容
FDA① Type A		クリニカルホールド等により停滞している製品開発プログラムの進行に重要な安全性の問題
Type B	FDA② RMAT	Regenerative Medicine Advanced Therapy指定を受けた製品の全体的な開発プログラムに関する内容（具体的な内容は、製品、治療領域、提案されている適応症、開発段階等によって異なる）
	FDA③ BT	Breakthrough Therapy指定を受けた製品の全体的な開発プログラムに関する内容（具体的な内容は、製品、治療領域、提案されている適応症、開発段階等によって異なる）
	FDA④ Pre-IND	- 前臨床試験・初回IND試験の設計 - ヒト試験を開始するために必要な製品製造および品質管理 - 製品の小児集団での試験計画 - 目標製品プロファイル、品質目標製品プロファイル、疾患経過観察研究（natural history study）の設計および結果 - INDでのデータ提示およびフォーマットの最適な方法
	FDA⑤ Pre-BLA	- 開発プログラムにおける未解決の主な問題の特定 - 小児の安全性および有効性を評価するために進行中または必要な試験の状況 - データの統計解析に適した方法 - 市販申請におけるデータの提示およびフォーマットの最適な方法 - BLAのCMCの準備状況（例：商業生産プロセスや製品の同等性（該当する場合））
	FDA⑥ EOP1	- Ph2の製品開発計画 - Ph2の確認試験の設計
Type B (EOP)	FDA⑦ EOP2	- Ph3計画およびプロトコル - 現行試験の十分性 - 小児の安全性と有効性を評価する計画 - 製品および適応症に対する市販申請を支えるための追加情報の必要性 - Ph3に向けたCMCの準備状況（例：適切な重要品質特性（CQA）および適格な力価試験）
FDA⑧ Type C		- 製造施設の設計・設立の妥当性 - これまで使用されたことのない新しいサロゲートエンドポイントとしてのバイオマーカーの使用
FDA⑨ Type D		- Meeting後に新たな問題を提起するフォローアップ質問 3～5つの質問のみで意見を求める狭い範囲の問題 - 詳細な助言を必要としない革新的な開発アプローチに関する一般的な質問
FDA⑩ INTERACT		- 初期製品の特性評価 - 新しいデリバリーデバイスに関連した内容 - スポンサーへの初期臨床試験デザイン要素全般 - 革新的製品の開発において対処すべき重大な問題または欠陥の特定
その他	FDA⑪ CATT	先進的な製造技術に関する内容（製品開発、製造プロセス、管理戦略等）

出所) FDA「Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry, OTP Pre-IND Meetings, OTP Pre-BLA Meetings」及び ARM, NIIMBL「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

CBER Advanced Technologies Team (CATT) は、非公開ミーティングに分類される。申請に必要となる情報、担当組織、連絡先、相談時期に関する情報は表 4-2 の通りである。

表 4-2 CATT に関する情報

相談業務の名称	申請に必要な情報	担当組織	連絡先	相談時期
FDA① その他 CATT	件名に「CATT」と明記したうえで、以下の情報を含んだ2ページ以内の資料を電子メールで送付する。 1. 技術や製品クラスの簡単な説明 2. 技術や製品クラスが非常に新規かつ独自である理由の簡単な説明 3. バイオ製品の製造、特性評価、品質、安全性、または有効性の向上における技術や製品クラスの影響の説明 4. 製造または開発計画の概要と、実装における規制上または技術的な課題に関する質問	CBER	Industry.Biologics@fda.hhs.gov	IND申請前

出所) FDA 公開情報

4.1.2. 相談業務に必要な手続き等

各相談業務を利用する際に必要となる各種手続きやスケジュールは、相談業務ごとに規定されている。詳細は表 4-3 から表 4-5 を参照されたい。

表 4-3 FDA の相談業務の申請に必要な情報

相談業務の名称	申請に必要な情報
FDA① Type A FDA② RMAT FDA③ BT Type B FDA④ Pre-IND FDA⑤ Pre-BLA FDA⑥ EOP1 Type B (EOP) FDA⑦ EOP2 FDA⑧ Type C FDA⑨ Type D FDA⑩ INTERACT	会議申請時に以下の情報を含めて送付する。(Type A, B, B(EOP), C, D, INTERACTで共通) 【must】 1. 提案された会議形式（対面、バーチャル等） 2. 会議資料を送信する日付（Type A, C, D, INTERACTは申請と同時に会議資料を提出） 3. 会議の目的に関する説明（議題の背後にある問題の背景や、議論する予定の研究や臨床試験データの要約、質問の内容、会議の開発計画の中での位置づけ） 4. 各議題項目の議論に必要な推定時間を含んだアジェンダ 5. 参加者リスト（名前と役職を含む） 6. 希望するFDAの出席者および/または分野代表者のリスト。 【should】 1. 申請番号（事前に割り当てられている場合） 2. 製品名 3. 化学名、既定名、および/または構造 4. 提案された調節経路 5. 提案された適応症または製品開発の文脈 6. 要求される会議の種類（Type A, B, C等） 7. 小児研究計画（該当する場合）。 8. ヒューマンファクターエンジニアリング計画（該当する場合）。 9. 組み合わせ製品情報（例：構成部品、デバイスの構成部品の詳細、意図された包装、計画されたヒューマンファクタースタディ）（該当する場合）。 10. 会議の日付と時間（例：午前または午後） 11. FDAの分野ごとにグループ化された提案された質問のリスト(最大10問)および背景と目的に関する簡単な説明

出所) FDA 「Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products
Guidance for Industry, OTP Pre-IND Meetings, OTP Pre-BLA Meetings」

表 4-4 FDA の相談業務の担当先、連絡先、相談時期、費用

相談業務の名称	担当組織	連絡先	時間	相談時期	費用
FDA① Type A	CBERの下部組織である Office of Therapeutic Products (OTP)	FDAのElectronic Submissions Gateway (https://www.fda.gov/industry/electronic-submissions-gateway) を利用してミーティングを申請する	60分	FDAの判断により中断された製品開発の再開前	無料
FDA② Type B RMAT				初回MTGでOTPと合意した各マイルストーン	
FDA③ Type B BT				初回MTGでOTPと合意した各マイルストーン	
FDA④ Type B Pre-IND				IND申請前	
FDA⑤ Type B Pre-BLA				フェーズ3のデータが利用可能かつBLA提出前	
FDA⑥ Type B (EOP) EOP1				フェーズ1のデータが利用可能かつフェーズ2開始前	
FDA⑦ Type B (EOP) EOP2				フェーズ2のデータが利用可能かつフェーズ3開始前	
FDA⑧ Type C				製品開発および審査に関する内容で、他の会議には該当しない相談事項の発生次第	
FDA⑨ Type D				特定の狭い範囲における相談の発生次第	
FDA⑩ INTERACT		INTERACT-CBER@fda.hhs.gov		非臨床試験前	

出所) FDA 「Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry, OTP IND End of Phase Meetings」

- Electronic Submissions Gateway (<https://www.fda.gov/industry/electronic-submissions-gateway>)

表 4-5 FDA の相談業務のスケジュール

相談業務の名称	リクエストへの返答	会議資料の提出期限	FDAの事前回答 期日(該当する場合)	事前回答への回答 期日(該当する場合)	リクエストから MTGまでの日数	FDAからの 議事録送付期日
FDA① Type A	14日	申請時に提出			30日以内	
FDA② Type B RMAT	21日	MTG30日前	MTG2日前	-	60日以内	MTG30日後
FDA③ Type B BT						
FDA④ Type B Pre-IND						
FDA⑤ Type B Pre-BLA						
FDA⑥ Type B (EOP) EOP1	14日	MTG50日前			70日以内	
FDA⑦ Type B (EOP) EOP2						
FDA⑧ Type C	21日	MTG47日前	MTG5日前	事前回答受領後3日以内	75日以内	
FDA⑨ Type D	14日	申請時に提出			50日以内	
FDA⑩ INTERACT	21日	申請時に提出			75日以内	MTG30日後(注釈付き予備回答の期日)

出所) FDA 「Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry」、ARM, NIIMBL 公開情報「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

4.2. EMA

4.2.1. 実施可能な相談業務

EMA の再生医療等製品に関連した相談業務は Scientific advice 等の 5 つが存在する他、EU 各国の規制当局を含めた Simultaneous National Scientific Advice (SNSA) も提供されている（図 4-3）。EMA においては、FDA では開発段階ごとに設定されている「Pre-IND meeting」や「Pre-EOP meeting」等の相談業務が「Scientific advice」として 1 つの相談業務として統合されている点が特徴的である。

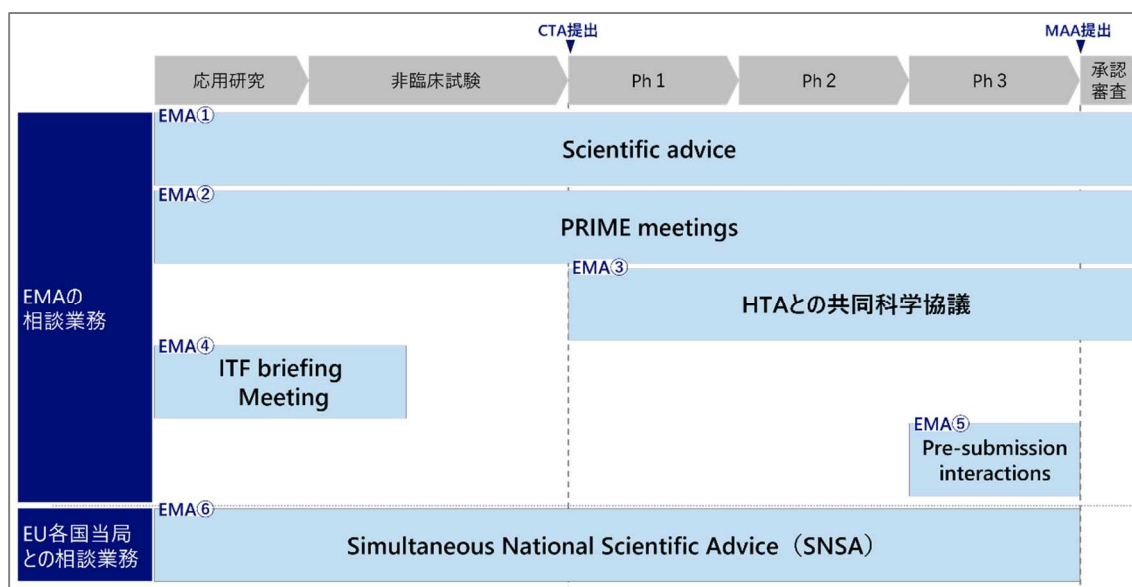


図 4-3 開発ステージごとの EMA の相談業務一覧

出所) ARM, NIIMBL 「Project A-Gene, A case study-based approach to integrating QbD principles in Gene Therapy CMC programs」

それぞれの相談業務では相談可能な内容が規定されており、具体的な内容は表 4-6 の通り。本事業の委員からは「EMA でも個別の相談業務は実施されているが、各加盟国の規制当局で相談の方が料金が安く、敷居も低い」といった意見が得られた。

表 4-6 EMA の相談業務で相談可能な内容

相談業務の名称	相談可能な内容
EMAの相談業務	EMA① Scientific advice - 品質面（例：医薬品の製造、化学的、薬学的および生物学的試験） - 非臨床面（例：研究段階での医薬品の作用を示すために設計された毒性試験および薬理試験） - 臨床面（例：試験の適切性、エンドポイントの選択、リスク管理計画を含む承認後の活動） - 方法論的課題（例：使用する統計的試験、データ分析、モデリングおよびシミュレーション） - 全体的な開発戦略（例：条件付き販売承認、ジェネリック医薬品のブリッジ戦略、安全性データベース）、希少疾病用医薬品指定の維持における重要な利益、小児開発。 EMA② PRIME meetings 【Pre-submission meeting】 - PRIME制度の適格性 【Kick-off meeting】 - 科学的助言（SA）の範囲、PIP/免除申請、希少薬指定申請、ATMP認証など、次の規制ステップ/行動の計画とタイミング - 製品開発で既に特定されている難しい/論争のある問題 - マーケティング認可の種類に基づいて、承認後に収集するデータの計画 【submission readiness meeting】 - 提出戦略とMAAを支持するデータパッケージ - マーケティング認可の種類に基づいて、承認後に収集するデータの計画 - 規制上の問題（例：ODD（希少疾病医薬品）維持、PIP（小児臨床試験計画）遵守、GMP/GCP（製造および臨床試験に関する基準）検査状況と計画） EMA③ HTAとの共同科学協議 - EMAとEU加盟国の医療技術評価機関（HTAb）による、市場アクセス（販売承認申請（MAA）/償還申請のための初期証拠生成、主要臨床試験のデザインに関する議論を求める場合にのみ適用されるポストライセンス証拠生成（PLEG）のための科学的アドバイス等）に関する助言 EMA④ ITF briefing Meeting （早期の開発段階における）革新的医薬品、技術、方法論に関する規制、技術、科学的懸念 EMA⑤ Pre-submission interactions - MAA提出の最終調整における、製品固有の法的、規制的、科学的な問題
EU各国当局との相談業務	EMA⑥ SNSA 以下に関して、EU各国の2つ以上の規制当局（NCA）から同時にアドバイスを受けることが可能。 - 医薬品に関する品質、非臨床および臨床的な側面 - NCAの管轄内にある薬品とデバイスの組み合わせ製品 - 製品開発の任意の段階

出所）EMA「Scientific advice and protocol assistance, PRIME: priority medicines」、ARM, NIIMBL
「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

4.2.2. 相談業務に必要な手続き等

各相談業務を利用する際に必要となる各種手続きやスケジュールは、相談業務ごとに規定されている。詳細は表 4-7 から表 4-9 を参照されたい。一部の相談業務においてスケジュールの概要が示されている一方で、各相談業務において記載内容の粒度が統一されていないため、詳細は相談業務に応じて確認する必要がある。

表 4-7 EMA の相談業務の申請に必要な情報

相談業務の名称	申請に必要な情報
EMAの 相談業務	EMA① Scientific advice 『CHMP protocol assistance scientific advice briefing document template』に沿って、申請時に以下の情報を提出する必要がある。 <u>1. Introduction</u> 1.1. Background information on the disease to be treated 1.2. Background information on the product 1.3. Regulatory status 1.4. Rationale for seeking advice <u>2. Overview of product development</u> 2.1. Quality background information 2.1.1. <Active substance> 2.1.2. <Finished product> 2.2. Non-clinical background information 2.2.1. <Pharmacology> 2.2.2. <Pharmacokinetics> 2.2.3. <Pharmacodynamics> 2.2.4. <Toxicology> 2.3. Clinical background information 2.3.1. <Clinical pharmacology> 2.3.2. <Pharmacokinetics> 2.3.3. <Pharmacodynamics> 2.3.4. <Clinical efficacy> 2.3.5. <Clinical safety> <u>3. Questions and Applicant's positions</u> 3.1. < Questions on Quality development> 3.2. <Multidisciplinary Question<s> on Quality and Non-clinical development> 3.3. <Questions on Non-clinical development> 3.4. <Multidisciplinary Question<s> on Non-clinical and Clinical development> 3.5. <Questions on Clinical development> 3.6. <Questions on Significant Benefit> 3.7. <Other CHMP comments not directly related to the questions> List of References List of Annexes
	EMA② PRIME meetings 【Pre-submission meeting】 PRIME制度の条件である、以下を示すデータの要約を提供する必要がある。 ・ 特定の状態の予防、発症、および持続に影響を与えること ・ 疾患の罹患率または死亡率を改善すること 【Kick-off meeting】 Kick-off meeting前に、以下の情報を要約したブリーフィングブックを提供する必要がある。 ・ 製品（例：完成品、その作用機序、対象とする適応症、投与方法） ・ 製品開発プログラム（品質、非臨床、臨床）とその詳細な計画およびスケジュール概略図（科学的助言が以前に求められていた場合、受けた助言や勧告の実施状況の概要を含める必要がある） ・ 計画、スケジュール、対象範囲に関する以下の内容 ✓ 科学的助言/プロトコル支援の申請計画（例：臨床/非臨床/品質/有意な利益/類似性/条件付き承認/特別事情） ✓ 小児用試験計画/PDCOとのやり取り、希少疾病用医薬品指定、SME向けATMP分類、ATMP認証など ✓ HTAとのやり取り ・ 規制申請戦略の計画 ・ 製品開発（品質、非臨床、臨床）に関連する困難な課題や複雑な問題、規制当局や専門家からの支援や意見が求められる可能性のあるポイント 【submission readiness meeting】 Kick-off meetingで提出した資料の更新の他、以下の関する追加資料を提出することが可能。 ・ 以前に受けた科学的助言 ・ 加速審査の申請書の草案 ・ 希少疾病指定の維持に関する報告書の草案 ・ リスクマネジメント計画/概要の草案。
	EMA③ HTAとの 共同科学協議 選定された場合のみEMAとHTAの共同協議を受けられるため、以下の選定基準を満たす情報を提供する必要がある。 ・ アンメットメディカルニーズ ・ 画期的な医薬品（First in class） ・ 患者、公衆衛生、または医療システムへの潜在的な影響 ・ 顕著な越境性（Significant cross-border dimension） ・ EU全域での重要な付加価値 ・ EUの臨床研究優先事項
	EMA④ ITF briefing Meeting 『Innovation Task Force (ITF) briefing meeting request form』に沿って、以下の情報を提供する必要がある。 ・ 申請内容 ・ 革新的な開発品 ・ 開発段階 ・ 製品／技術／開発手法 ・ 該当する治療分野（1つ以上、最大3つ） ・ 支援技術／支援ツール ・ 会議で議論を予定しているトピック（最大8件） ・ 将来的な他のEMA手続きの予定

表 4-7 EMA の相談業務の申請に必要な情報（続き）

相談業務の名称	申請に必要な情報
EMAの 相談業務	EMA⑤ Pre-submission interactions 『Marketing Authorisation Application (MAA) Pre-submission interactions form』に沿って、以下の情報を提供する必要がある。 • MAA提出予定日 • スポンサーに関する情報 • 連絡担当者 • 適格性 • 製品に関する情報 • 有効成分 • PRIME制度およびオーファン指定の承認の有無 • 以下のトピックに関する質問（必要な項目のみ） ➢ 品質 + GMP ➢ 非臨床 + 臨床 + GLP + GCP ➢ ファーマコビジランス ➢ 規制 + 手続き ➢ 製品情報 ➢ 情報の透明性 ➢ 管理事項
EU各国 当局との 相談業務	EMA⑥ SNSA 【申請のリクエスト時点】 • 申請書：『Application form to request Simultaneous National Scientific Advice (SNSA) or a pre-CTA Advice』 • 質問の草案 • 相談予定範囲に関する概要（医薬品特性の簡単な説明、ATMP などの製造プロセス等） 【手続きの開始時点】 • 質問の詳細リスト • 以下の内容を含むカバーレター ➢ SNSA 要求の明確な説明およびその根拠 ➢ SNSA 要求が特定の、計画中または進行中の申請に関連している場合、それを明記すること ➢ 標準料金の免除または減額を申請する場合、それを明記すること • 以下の内容を含むブリーフィングドキュメント ➢ 医薬品に関する科学的背景情報 ➢ 製品の規制上のステータス ➢ 計画されている臨床試験 ➢ 医薬品の開発段階（例：探索段階、Ph I – III など） ➢ ターゲット適応症/患者集団 • 以下の内容の補足資料（利用可能な場合） ➢ 製品情報 ➢ 治験実施計画書（IB） ➢ 関連する試験計画または試験要旨の草案 ➢ 関連する IMPD 草案 ➢ 文献情報（参考文献） ➢ 他の NCA、EMA、FDA、ETF、ITF、CTCG などから受領済みまたは保留中の科学的助言の内容 ➢ CHMP/CVMP ガイドラインとは異なる、関連するガイドライン（国内ガイドラインを含む）

出所) EMA 「Requesting scientific advice or protocol assistance from EMA, European Medicines Agency guidance to support the preparation of PRIME meetings, Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period, Innovation Task Force (ITF) briefing meeting request form, Pre-authorisation guidance」

表 4-8 EMA の相談業務の担当先、連絡先、相談時期、費用

相談業務の名称	担当組織	連絡先	時間	相談時期	費用	
EMAの 相談業務	EMA① Scientific advice	scientific advice Working Party (SAWP)	IRIS platformを介して 提出 (詳細な手順はIRIS guide for applicants (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/iris-guide-applicants_en.pdf を参照))	90分	MAA提出前の初期開発段階 または認可後の段階	€53,600～ €107,300 (中小企業の場合、減額が可能)
	EMA② PRIME meetings	Committee for Medicinal Products for Human (CHMP)		(机上調査で 確認できていない)	PRIME制度の申請前 またはPRIME制度適用後の適宜のタイミング	(机上調査では確認 できていない)
	EMA③ HTAとの 共同科学協議	ITF (Innovation Task Force)	最大3時間	MAA提出前の初期開発段階または認可後の段階。ただし、公開された日付のみの開催(年11回程度)	Scientific adviceと 同じ金額	
	EMA④ ITF briefing Meeting	CHMP	90分(30-40分プレゼン、50-60分ディスカッション)	早期の開発段階	無料	
	EMA⑤ Pre- submission interactions	EMA Service Deskを 介して提出	ー (書面での 回答が基本)	MAA調整の最終申請段階	(机上調査では確認 できていない)	
EU各国 当局との 相談業務	EMA⑥ SNSA	各国の規制 当局 (NCA)	snsa@fagg-afmps.be	(机上調査で 確認できていない)	主な焦点はフェーズ1,2、特に多国籍臨床試験 ただし、承認前から承認後の広い段階で相談可能	各国が指定 する料金を 個別支払い

出所) EMA 「Fees payable to the European Medicines Agency, Scientific advice and protocol assistance, PRIME: priority medicines, Supporting innovation, Pre-authorisation guidance, EU Innovation Network (EU-IN), Parallel joint scientific consultation with regulators and health technology assessment bodies」

- [IRIS guide for applicants](#)

表 4-9 EMA の相談業務のスケジュール

相談業務の名称	スケジュールが記載されているサイト名	リンク先
EMAの 相談業務	EMA① Scientific advice	『European Medicines Agency Guidance for Applicants』 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-and-protocol-assistance_en.pdf , P18
	EMA② PRIME meetings	(公開されていない)
	EMA③ HTAとの 共同科学協議	『Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period.』 https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-emahta-body-htab-scientific-advice-interim-period_en.pdf , P14-17
	EMA④ ITF briefing Meeting	(公開されていない)
	EMA⑤ Pre- submission interactions	(公開されていない)
EU各国 当局との 相談業務	EMA⑥ SNSA	『EXPECTED TIMELINE* SNSA』 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/snsa-procedural-flowchart_en.pdf

出所) EMA 公開情報

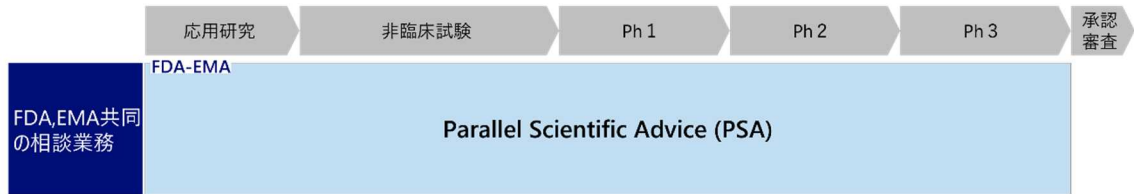
- [Scientific Advice](#)
- [HTA との共同科学協議](#)
- [SNSA](#)

4.3. FDA/EMA 共同

4.3.1. 実施可能な相談業務

FDA, EMA は前述の相談業務のほかに、共同の相談業務として **Parallel Scientific Advice (PSA)** を提供している（表 4-10）。PSA は、どの開発段階においても相談可能である。

表 4-10 FDA, EMA 共同の相談業務である Parallel Scientific Advice (PSA)



出所) EMA 「GENERAL PRINCIPLES EMA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (HUMAN MEDICINAL PRODUCTS)」、ARM, NIIMBL 「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

PSA のガイドラインでは、PSA の活用が適している例として①開発ガイドラインが存在しない適応症に向けて開発されている重要な医薬品、②FDA と EMA のガイドラインが大きく異なる場合、③臨床的安全性、非臨床毒性試験、又製造上の課題が顕著で、製品開発の進展を妨げる可能性があるバイオシミラーやその他の製品が挙げられている。また、併せて、申請に必要な情報も記載されている。

表 4-11 PSA で相談可能な内容と申請に必要な情報

相談業務の名称	相談可能な内容	申請に必要な情報
FDA-EMA FDA, EMA 共同の相談業務 Parallel Scientific Advice (PSA)	ガイドラインでは、PSAの活用が適している例として以下が記載されている。 - 開発ガイドラインが存在しない適応症に向けて開発されている重要な医薬品 - EMAとFDAのガイドラインが大きく異なる場合 - 臨床的安全性、動物毒性試験、または製造上の課題が顕著で、製品開発の進展を妨げる可能性があるバイオシミラーやその他の製品	以下を含んだPSAリクエストを、 EMA： emainternational@ema.europa.eu FDA： US-FDAEUR@fda.hhs.gov に送付する必要がある。 - 開発中の製品 - EMAおよびFDAの評価者との議論が製品開発にどのように有益であるか - 明確化が必要な具体的な質問 - 会議の目的と目標 - 製品に関連する全情報（米国法に基づく営業秘密情報を含む）の包括的な交換を両機関に許可する明示的な承認

出所) EMA 「GENERAL PRINCIPLES EMA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (HUMAN MEDICINAL PRODUCTS)」、ARM, NIIMBL 「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

4.3.2. 相談業務に必要な手続き等

相談業務を利用する際に必要となる各種手続きやスケジュールの詳細は表 4-12 を参照されたい。

表 4-12 PSA の担当組織、連絡先、時間、相談時期、費用、スケジュール

相談業務の名称	担当組織	連絡先	時間	相談時期	費用	スケジュール
FDA,EMA 共同の 相談業務	Parallel Scientific Advice (PSA)	(机上調査 では確認で きていない) EMA : emainternational@ema.europa.eu FDA : US-FDAEUR@fda.hhs.gov	90分	販売承認申請提出前の 開発段階	FDA : 規定 されていない EMA : Scientific adviceと 同額 (€53,600 ～ €107,300)	EMAの Scientific adviceの スケジュー ル (70日 間) または FDAの Type B ミーティ ングのスケ ジュール と同様

出所) EMA「GENERAL PRINCIPLES EMA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (HUMAN MEDICINAL PRODUCTS)」、ARM, NIIMBL「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

4.4. MHRA

4.4.1. 実施可能な相談業務

MHRA は Scientific advice 等の 3 つの相談業務を提供しており、いずれの相談業務をどの開発段階においても利用可能である。また 3 つの相談業務のうち 2 つは MHRA のみで実施されているが、残り 1 つは MHRA と National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) が合同でミーティングを実施している。

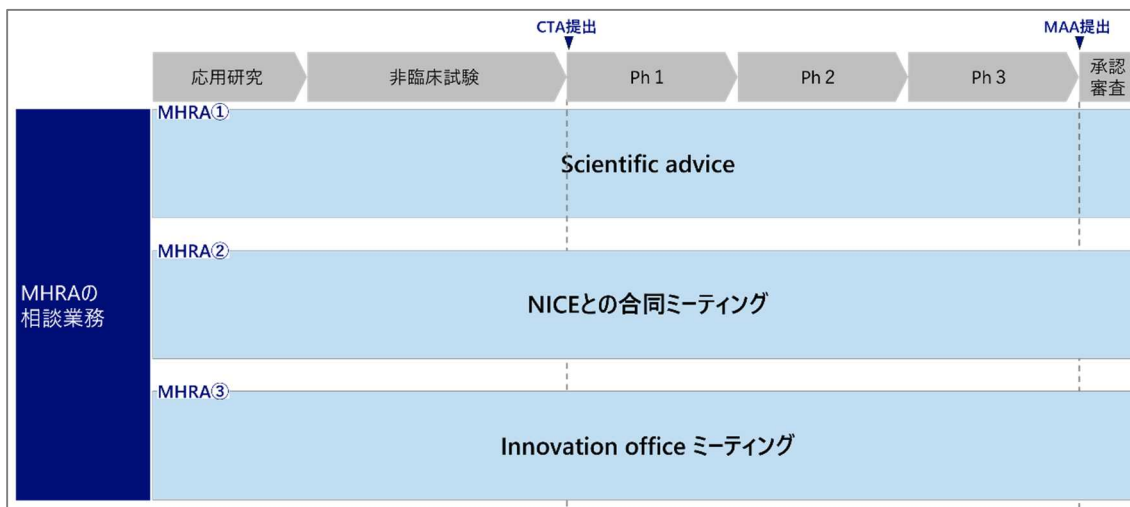


図 4-4 開発ステージごとの MHRA の相談業務一覧

出所) ARM, NIIMBL 「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

それぞれの相談業務では相談可能な内容が規定されており、具体的な内容は表 4-13 の通りである。

表 4-13 MHRA の相談業務で相談可能な内容

相談業務の名称	相談可能な内容
MHRA① Scientific advice	以下のような科学的課題について相談可能。 - 品質に関する側面（医薬品の品質を証明するための化学的、薬剤学的、生物学的試験） - 非臨床的側面（医薬品の安全性を証明するための毒性学的および薬理学的試験） - 臨床的側面（エンドポイント、試験期間、対象集団、比較対照の選択など） - 医薬品安全監視計画および承認後安全性試験プロトコル - 変更または更新申請 - 医薬品広告の公表前助言 - 医薬品または製品群のラベルおよび添付文書の変更
MHRA② NICEとの 合同 ミーティング	EMAとNICE（英国国立医療技術評価機構）に対して、以下の内容を相談可能。（相談に対する回答は別々に作成される） - 規制に関連した詳細な評価 - ヘルステクノロジー評価 - 臨床試験設計 - 薬剤安全性監視（Pharmacovigilance） - 広告 - ラベリング/添付文書変更 - 承認後措置
MHRA③ Innovation office ミーティング	- 現在の規制枠組みに挑戦するような製品や技術、特に開発初期段階や急速な変化を伴う分野に関する相談 - 新規または革新的な技術、材料、方法、アプローチ、または製造プロセスを使用した製品に関する規制アドバイス

出所) MHRA 「Medicines: get scientific advice from MHRA」、ARM, NIIMBL 「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」

4.4.2. 相談業務に必要な手続き等

各相談業務を利用する際に必要となる各種手続きやスケジュールは、相談業務ごとに規定されている。詳細は表 4-14 及び表 4-15 を参照されたい。

表 4-14 MHRA の相談業務の申請に必要な情報

相談業務の名称	申請に必要な情報
MHRAの 相談業務	MHRA① Scientific advice 【リクエスト提出時】 以下の情報を含んだうえで、フォーム提出する必要がある。 - 治療領域 - 求めている助言の範囲 - 参加予定の会社スタッフ数（VRMM（医薬品の警戒およびリスク管理部門）との会議の場合、参加者は4名に制限） - 希望する会議日および避けたい日 - 提案される質問の草案リスト 【ミーティングの10営業日前まで】 以下の内容を含んだ最終的なブリーフィング資料を提出する必要がある。 - 最終的な質問案（各質問に対する貴社の立場をWord形式で記載） - 会議で使用するプレゼンテーションの電子版 - 添付資料（該当する場合） - ラベルやリーフレットのネットワーク例（ラベルやリーフレットの変更に関する会議の場合） 添付資料には、以下が含まれる可能性がある。 - 背景情報 - 質問に関連する情報（例：関連する試験プロトコル） - これまでに受けた科学的助言の内容（MHRAまたは関連する国際当局） - 関連するガイドライン
	MHRA② NICEとの 合同 ミーティング

出所) MHRA「Medicines: get scientific advice from MHRA」

表 4-15 MHRA の相談業務の担当先、連絡先、相談時期、費用

相談業務の名称	担当組織	連絡先	時間	相談時期	費用
MHRAの 相談業務	Scientific advice team	scientific_advice@mh ra.gov.uk	最大90分	MAA提出前の初期開発段階 または既存のMAA変更の準備段階	£2,421～ £4,936 （相談内容 によって異なる）
			（机上調査では確認できていない）		（机上調査では確認できていない）
	Innovation office	専用のform （ https://info.mhra.gov.uk/forms/innovation_form.aspx ）を通じて申請	60-90分	任意の製品開発段階	無料

出所) MHRA「Medicines: get scientific advice from MHRA」

4.5. 日本の制度との比較・考察

再生医療等製品の開発において、各国の規制当局との相談業務は、製品の承認プロセスを円滑に進める上で重要な役割を果たす。しかし、日本、米国、欧州における規制当局の制度や運用にはそれぞれ特徴があり、相談業務の進め方や承認プロセスにおいても差異が見られる。

日本では、再生医療等製品の早期実用化を目指し、条件及び期限付き承認制度を活用することを前提に、規制当局との相談が進められることが一般的である。この制度により、限られた症例数であっても早期に承認を得ることが可能であり、承認後に追加的なデータ収集を行うことが認められている。一方、米国では、FDA との相談は、Pre-IND meeting などを通じて、治験の各フェーズを着実に進めることが求められる。このため、日米間では承認までのタイムラインに違いが生じる傾向がある。

表 4-16 相談業務に関連する有識者コメント

内容	有識者コメント
国内・海外共通の相談業務に係る留意点	・ 当局との相談業務においては、ローデータが存在しない試験方法まで当局に提示するのではなく、信頼性のあるデータを得られる試験方法に限定して承認申請のロジックを構築することが望ましい。その上で、構築したロジックに問題がないかどうかのみを当局に相談すべきである。 ・ 何をどこまで準備しておくべきかを明確にすることが重要である。規制当局に対して「何をどうすればよいか」を尋ねるのは避けるべき。そもそも論が語られたうえで、相談した企業側に宿題が増えてしまう。日本でも海外でも、開発を開始する際の知識管理と戦略立案が重要であり、その上で、手順やお作法の違いを整理すべきである。 ・ ラジォナール（合理的根拠）がしっかりしていることが前提となる。それぞれの項目に対して十分なデータを持っていることが重要であり、論文を引用して「だいたい同じだから大丈夫だろう」といった姿勢では不十分。特にアカデミア発のベンチャーではその傾向が見られるが、製品に関するデータは必須である。引用する場合には、なぜそのデータを引用するのかを明確にする必要がある。ローデータが不足している場合、それが準備不足と見なされる可能性がある。
FDAの相談業務に係る留意点	・ INTERACT meetingの必要性には疑問がある。Pre-INDの方が早く確実であると認識しており、Pre-INDで疑問が生じた場合にはType C meetingを活用すればよいと考えていた。 ・ EOP2までには十分なデータが用意されていることが望ましい。Pre-INDの段階では、今後の開発計画を含めた全体像を構築することが求められる。この段階で現時点の考えを示すことで、FDAからフィードバックを得ることができる。その結果、INDに進むことが可能になる。フェーズ1では特にpotencyや安全性の観点が重視されるが、次のフェーズに進む際に受け入れられやすい状況を作ることが重要だと考えている。 ・ INDの段階では、efficacyに関するin vitroデータなども含めて相談を進めていく必要がある。CMCの観点からは、データの一貫性や整合性が求められる。最終的なin vitroアッセイとつながる形で、どのように証明していくかという戦略を持つことが重要だ。ただし、Pre-INDの段階ですべてを提示するのは議論の余地がある。開発上の大きなハードルになることは避けたいので、バランスを見ながら進める必要があると思う。 ・ Type CミーティングはCMCの観点で相談した実績がある。利用タイミングとしては、製法変更の際に有用であるとする。
EMAの相談業務に係る留意点	・ EMAでも個別の相談業務は実施されているが、各加盟国の規制当局で相談する方が料金が安く、敷居も低い。
日米欧の差異	・ 日本では早期承認を前提として相談するが、アメリカではpre-IND等を踏まえて着実にフェーズを進めていく必要があり、日米でもタイムラインが異なる。

出所) 本事業の委員によるコメント

5. 米国、欧州の実用化促進制度に関する調査

本章ではFDA、及びEMAにおける実用化促進制度を調査し、各規制当局の実用化促進制度を利用するメリットを整理した（表5-1）。メリットは、①金銭的な優遇、②審査の早期化、及び③当局相談の優先の3つに分類できる。併せてそれぞれの制度に必要な要件が比較できるよう各実用化促進制度の指定要件を記載した。指定要件の詳細な内容は後段の各規制当局の実用化促進制度の記載内容を参照されたい。

表 5-1 各規制当局の実用化促進制度

赤：金銭的な優遇 青：審査の早期化 緑：当局相談の優先等

制度名		PMDA	FDA			EMA
		先駆的医薬品等指定制度	Fast Track	BT	RMAT	PRIME制度
主なメリット		- 優先相談 - 審査パートナー制度 - 事前評価の充実 - 優先審査 - 製造販売後の安全対策充実（最審査期間の延長、最長10年）	- FDAとの文書によるコミュニケーションの増加 - ローリングレビューの資格の獲得 （基準を満たしている場合）優先審査と早期承認			- スポンサーとの交流の強化、早期のコミュニケーション - 科学的助言の柔軟性向上と関連手続きの期間短縮 - 早期審査制度適用可能性の確認
				（上記のメリットに加えて） - 効率的な薬剤開発プログラムに関する集中的なガイダンス - FDAの上級管理者の製品開発プログラムへの関与	（上記のメリットに加えて） 早期承認と承認後の要件のためのサポート	
指定要件	対象疾患が重篤である	○	○	○	○	—
	臨床データがある	—	—	○	○	○
	アンメットニーズに対応している	—	○	—	—	○
	既存薬に対するアドバンテージがある	—	—	○	—	○
	治療薬に画期性がある	○	—	—	—	—
	高い有効性がある	○	—	—	—	—
	対象国に開発体制がある	○	—	—	—	—
	再生医療等製品である	—	—	—	○	—

指定要件の凡例 ○：必須要件で代替不可 △：必須要件だが代替可能 —：必須要件でない

表 5-1 各規制当局の実用化促進制度（続き）

赤：金銭的な優遇 青：審査の早期化 緑：当局相談の優先等

制度名		PMDA 希少疾病用再生医療等 製品の指定制度	FDA Orphan drug	EMA Orphan drug
主な メリット		- 助成金の交付 - 税制措置（試験研究費総額の20%を税制控除額として算定） - 厚生労働省、医薬品医療機器総合機構（PMDA）及び医薬基盤・健康・栄養研究所による指導・助言 - 優先審査	- 適切な臨床試験に対する税額免除 - ユーザーフィーの免除 - 承認後最大7年間の市場独占権	- 希少疾患用医薬品のための特別な科学的助言、中央集権的承認手続きへのアクセス 10年間の市場独占権 - 規制関連の活動に関する手数料の減額
指定要件	対象国における患者数が一定数以下である	○	○	△※1
	優れた使用価値を有する	○	—	—
	対象国に開発体制がある	○	—	—
	薬剤の開発および国内での提供にかかる費用が、販売による潜在的な利益を上回っている	—	○	—
	対象疾患が重篤である	—	—	○
	医薬品の販売が開発投資に見合った収益を生む可能性が低い	—	—	△※1
	アンメットニーズに対応している	—	—	△※2
	既存薬に対するアドバンテージがある	—	—	△※2

指定要件の凡例 ○：必須要件で代替不可 △：必須要件だが代替可能 —：必須要件でない

※1：「対象国における患者数が一定数以下であること」または「医薬品の販売が開発投資に見合った収益を生む可能性が低いこと」のいずれかを満たせばよい

※2：「アンメットメディカルニーズに対応していること」または「既存薬に対するアドバンテージがあること」のいずれかを満たせばよい

表 5-1 各規制当局の実用化促進制度（続き）

赤：金銭的な優遇 青：審査の早期化 緑：当局相談の優先等

制度名	PMDA		FDA		EMA		
	条件・期限付き承認制度	優先審査	優先審査	早期承認	早期審査制度	条件付き販売承認	例外的な条件下での承認
主な メリット	・ 販売先を限定する条件と原則7年以内の期限付きで、早期承認	・ 審査期間の目標値は9ヶ月（通常の目標値は12ヶ月）	・ 製造販売承認申請の審査期間の短縮（10ヶ月→6ヶ月）	・ サロゲートエンドポイントor臨床中間エンドポイントへの効果に基づき承認	・ 販売認可の審査期間を210日から150日に短縮	・ 検証的試験を行いながら、早期承認が可能	・ 包括的な臨床データを提出せずに承認が得られる
指定要件	対象疾患が重篤である	○	○	○	○	△※1	○
	既存薬に対するアドバンテージがある	○	○	○	○	○	○
	アンメットニーズに対応している	○	○	○	○	○	○
	製品が均質でない	○	○	○	○	○	○
	有効性がある	○	○	○	○	○	○
	著しく有害でない	○	○	○	○	○	○
	サロゲートエンドポイントに効果がある	○	○	○	○	○	○
	申請時期が適切である	○	○	○	○	○	○
	公衆衛生やイノベーションの観点で重要である	○	○	○	○	○	○
	強固なエビデンスがある	○	○	○	○	○	○
	希少疾患である	○	○	○	○	△※1	○
	緊急性の高い疾患である	○	○	○	○	△※1	○
	臨床データを包括的に提供できる企業である	○	○	○	○	○	○
	肯定的なベネフィット・リスクバランスが証明されている	○	○	○	○	○	○
	臨床的なデータが包括的に提供できない理由がある	○	○	○	○	○	○

指定要件の凡例 ○：必須要件で代替不可 △：必須要件だが代替可能 -：必須要件でない
 ※1：「対象疾患が重篤であること」、「希少疾患であること」、「緊急性の高い疾患であること」のいずれかを満たせばよい

出所）FDA, EMA, PMDA 公開情報

各規制当局の実用化促進制度の申請可能な時期は以下の図 5-1 の通りで、応用研究、非臨床試験、Ph1、Ph2、Ph3、及び承認審査の 5 つの開発段階に沿って整理されている。多くの実用化促進制度は IND/CTA 提出後から BLA 及び Marketing Authorization Application (MAA) 以前に申請が必要となるが、FDA の Orphan drug のみ IND/CTA 申請前に実施する必要がある点は注意すべきである。



図 5-1 各実用化促進制度の申請時期まとめ
出所) FDA, EMA 公開情報

5.1. FDA

5.1.1. 各規制当局が設けている実用化促進制度

FDA の実用化促進制度は、Fast Track Designation (FT)、Breakthrough Therapy Designation (BT)、Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation (RMAT)、Priority Review Designation (優先審査)、Accelerated Approval (早期承認)、Orphan drug designation の 6 つが存在している。各実用化制度の主なメリットを 3 つに分類し (①金銭的な優遇、②審査の早期化、③当局相談の優先)、メリットと併せて各制度の指定要件の詳細を表 5-2 に記載した。

FDA の実用化促進制度に関して、本事業の委員からは「FT は競争が激しく、非臨床試験で MoA に関する十分な情報が求められる」や「RMAT 指定により柔軟な meeting 設定が可能となり、CMC 関連や非臨床試験の幅広い相談ができるため、製法変更の可能性が高い場合に有益とされる」といった旨のご意見が得られた。具体的には、以下のようなコメントがあった。

- RMAT を利用した経験がある。EOP2 meeting などの Type B meeting は製品開発上重要であるが、開催は容易ではない。一方で、RMAT 指定を受けた場合には、comprehensive multidisciplinary meeting を実施することが可能であり、製品変更や原材料変更等の CMC 関連の相談を実施することが可能である。製法や製品の変更可能性が高い場合には、RMAT は特に有益だと考えている。
- RMAT 指定を受けた際に、meeting を設定するように FDA から連絡を受ける。通常の Type B meeting では相談間隔が空くが、RMAT では自ら設定可能で、非臨床に関連す

る幅広い内容を相談できる点が特徴である。特に EOP2 meeting 前に FDA と認識をすり合わせできる点は重要である。

- FT は希少疾患以外にも対象となるため競争が激しく、非臨床試験において作用機序 (MoA) に関する十分な情報が求められると認識している。

上記のほか、米国展開の経験がある専門家から以下のご意見が得られた。

- 金銭的な優遇が得られる Orphan Drug Designation は、多くのベンチャーが活用していると認識している。

表 5-2 FDA の実用化促進制度の主なメリット、指定要件

赤：金銭的な優遇 青：審査の早期化 緑：当局相談の優先等

制度名	Fast Track	BT	RMAT	優先審査	早期承認	Orphan drug
主な メリット	• FDAとの文書によるコミュニケーションの増加 • ローリングレビューの資格の獲得 • (基準を満たしている場合)優先審査と早期承認	• Fast Trackのすべてのメリット • 効率的な薬剤開発プログラムに関する集中的なガイダンス（早ければフェーズ1から開始） • FDAの上級管理者の製品開発プログラムへの関与	• BTのすべてのメリット • 早期承認と承認後の要件のためのサポート	• 製造販売承認申請の審査期間の短縮（標準審査期間10ヶ月を6ヶ月に短縮）	• サロゲートエンドポイントまたは臨床中間エンドポイントへの効果に基づき承認	• 適切な臨床試験に対する税額免除 • ユーザーフィーの免除 • 承認後最大7年間の市場独占権
指定 要件	• 重篤な疾患の治療が目的であること • 臨床または非臨床データにより、患者のアンメットメディカルニーズに対処できる可能性が実証されていること	• 重篤な疾患の治療が目的であること • 既存の治療法を上回る大幅な改善効果が示す初期の臨床データが存在すること	• 重篤な疾患の治療が目的であること • 再生医療等製品の定義に合致していること • 初期の臨床データにより、患者のアンメットメディカルニーズに対処できる可能性が実証されていること	• 重篤な疾患の治療が目的であること • 承認された際に、対象の疾患に対する治療の安全性または有効性が大幅に改選される可能性が実証されていること	• 重篤な疾患の治療が目的であること • 既存の治療法に対する有意義なアドバンテージが存在すること • 臨床上の利益を合理的に予測するサロゲートエンドポイントに効果があるまたは中間臨床エンドポイントに対する効果が実証されていること	• 治療対象となる患者が米国で20万人未満であること • 疾患や状態に対する薬剤の開発および米国内での提供にかかる費用が、販売による潜在的な利益を上回ること

出所) FDA 「Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions, Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products」

5.1.2. 制度の内容の調査

各制度の利用に必要な手続きやスポンサー等の条件は、実用化促進制度ごとに規定されている。詳細は表 5-3 を参照されたい。

表 5-3 FDA の実用化促進制度の指定申請の手続き及び取消要件等

制度名	Fast Track	BT	RMAT	優先審査
必要な 手続き	以下の情報を10～20ページでまとめたうえで申請する 【共通】 1. 「REQUEST FOR XX」(XXには申請する制度名)と太字大文字で記載された表紙（初回INDと同時に提出する場合は、「INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG SUBMISSION」も加える） 2. 連絡担当者の氏名、住所、メールアドレス、電話番号、ファックス番号 3. IND申請番号（該当する場合） 4. 薬剤の商標名や有効成分、または生物製剤の場合、適切な名称や商標名（入手可能な場合） 5. INDが提出されている部門やオフィス 6. 提案する適応症 7. リクエストに関連する過去のINDに提出された文書のリストとその提出日（該当する場合） 8. 重篤な状態の治療を目的とする薬剤とみなされる根拠			左記の【共通】1,2,4,6,7,8の情報を10～20ページでまとめたうえで申請する
	【Fast Trackのみ】 ・未解決の医療ニーズに対応する可能性があるとみなされる根拠と、その可能性が薬剤開発プログラムでどのように評価されているかの説明	【BTのみ】 ・利用可能な治療法に対して大幅な改善が見込まれる初期臨床エビデンス	【RMATのみ】 ・再生医療の未充足医療ニーズへの対応可能性を示す初期臨床エビデンス	【優先審査のみ】 ・薬剤が深刻な状態の治療、予防、または診断において安全性または有効性の面で重要な改善をもたらすという主張の根拠
申請者	製薬企業	製薬企業 （FDAから申請を考慮するよう提案されることもある）	製薬企業	製薬企業
申請時期	IND提出と同時にそれ以降（できればpre-BLAミーティングまで）	IND提出と同時にそれ以降（できればEOP2ミーティングまで）	IND提出と同時にそれ以降（できればEOP2ミーティングまで）	初回BLA申請と同時にまたは効能追加時
取消要件	（机上調査では確認できていない）	臨床開発中に同等性を示さなければ、製品 /CMC の大幅な変更に基づいて、取り消されることがある。	臨床開発中に同等性を示さなければ、製品 /CMC の大幅な変更に基づいて、取り消されることがある。	（机上調査では確認できていない）
利用状況	申請272/承認149 (2023年)	申請88/承認37 (2023年)	申請35/承認29 (2023年)	（机上調査では確認できていない）

制度名	早期承認	Orphan drug
必要な 手続き	－（開発段階で製薬企業とFDAが議論）	以下の情報を含んだうえで、CDER NextGen portalまたはメールで申請する I. スポンサーおよび薬剤に関する情報 II. 対象となる希少疾患または状態の説明(その治療法が必要とされる理由を含む) III. 希少疾患または状態に対する薬剤の使用に関する科学的根拠 IV. 薬剤の規制状況および市場履歴の概要(米国および他国における状況を含む) V. その疾患または状態が希少疾患としての資格を満たしていることを証明する文書
申請者	－（開発段階で製薬企業とFDAが議論）	製薬企業
申請時期	－（開発段階で製薬企業とFDAが議論）	IND提出前の製品開発段階
取消要件	第 IV 相確認試験で患者に臨床的有用性を示さないことが判明した場合、承認を取り消すことがある。	（机上調査では確認できていない）
利用状況	（机上調査では確認できていない）	（机上調査では確認できていない）

出所) FDA 「Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions, Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics」

5.2. EMA

5.2.1. 各規制当局が設けている実用化促進制度

EMA の実用化促進制度は、PRIME 制度、早期審査制度、条件付き販売承認、例外的な条件下での承認、Orphan drug 制度の 5 つが存在する（表 5-4）。各実用化制度の主なメリットを、FDA と同様①金銭的な優遇、②審査の早期化、③当局相談の優先の 3 つに分類し、メリットと併せて各制度の指定要件の詳細を表 5-4 に記載した。

表 5-4 EMA の実用化促進制度の主なメリット、指定要件

赤：金銭的な優遇 青：審査の早期化 緑：当局相談の優先等

制度名	PRIME制度	早期審査制度	条件付き販売承認	例外的な条件下での承認	Orphan drug
主な メリット	- スポンサーとの交流の強化、早期のコミュニケーション - 科学的助言の柔軟性向上と関連手続きの期間短縮 - 早期審査制度適用可能性の確認	販売認可の審査期間を210日から150日に短縮する	検証的試験を行いながら、早期承認が可能	包括的な臨床データを提出せずに承認が得られる	- 希少疾患用医薬品のための特別な科学的助言、中央集権的承認手続きへのアクセス 10年間の市場独占権 - 規制関連の活動に関する手数料の減額
指定 要件	- アンメットメディカルニーズへの対応 - 既存の治療法に対する大きなアドバンテージを提供すること - 初期の臨床データに基づいていること	- アンメットメディカルニーズへの対応 - MAA提出2-3ヶ月前までに申請すること - 公衆衛生とイノベーションの観点から重要性が高いこと - 強固なエビデンスがあること	- アンメットメディカルニーズへの対応 - 生命を脅かす疾患、重篤な疾患、緊急性の高い疾患、希少疾患製品に関わるもの - 臨床データを包括的に提供できる企業であること - 肯定的なベネフィット・リスクバランスを証明すること	- 臨床データを包括的に提供できない事由（希少疾患を対象としている等）が存在していること - 生命を脅かす疾患や重篤な疾患であること	- 生命を脅かす、または慢性的に衰弱させる疾患の治療、予防、または診断を目的であること - EU内での疾患の罹患率が10,000人あたり5人以下であることor医薬品の販売が開発投資に見合った収益を生む可能性が低いこと。 - アンメットメディカルニーズがあることor既存の方法に対する大きなアドバンテージを提供すること

出所) EMA 「European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, Accelerated assessment, Pre-authorisation guidance, Orphan designation: Overview」

5.2.2. 制度の内容の調査

各制度の利用に必要な手続きやスポンサー等の条件は、実用化促進制度ごとに規定されている。詳細は表 5-5 を参照されたい。

表 5-5 EMA の実用化促進制度の指定申請の手続きや取消要件等

制度名	条件付き販売承認	例外的な条件下での承認	Orphan drug
必要な手続き	早期段階でEMAおよびその他の関係者（例：医療技術評価機関）と対話することが強く推奨されている。 MAAの提出の6,7か月前までに、EMAへの提出が必要な「意図書」（letter of intent）の一環として、条件付き販売認可を要求する意向をEMAに通知する必要がある。 MAA提出の際に以下の内容を含んだ要求をする必要がある。 - 医薬品が条件付き販売認可規則の適用範囲に該当することを示す正当性 - 条件付き販売認可の要件（同規則第4条）が満たされていることを示す正当性 - 現在進行中の研究または新規研究を完了するための提案。 （必要に応じて）ファーマコビジランス（薬剤安全性監視）データの収集に関する具体的な提案。	包括的なデータを提供できない理由の正当性を説明する助けとなるように、医薬品開発の早い段階で、EMAの科学的助言を受けることが推奨される。 その後の適切性に関する議論は、pre-submission meetingで行うことが望まれる。 MAAの提出の6ヶ月前までに、EMAへの提出が必要な「意図書」（letter of intent）の一環として、例外的な条件下での承認を要求する意向をEMAに通知する必要がある。 MAA提出の際に以下の内容を含んだ要求をする必要がある。 - 通常の使用条件下で有効性と安全性に関する包括的な非臨床または臨床データを提供できないことを示す主張 - 包括的に提供できない非臨床または臨床の有効性または安全性データの一覧 - 例外的状況での承認理由に関する正当性 - 実施すべき特定の手続きや義務（安全性手続き、研究プログラム、処方または投与条件、製品情報）に関する詳細情報の提案	IRIS platformを利用した直接申請または事前提出会議をリクエストする必要がある 申請の際には、以下の情報を含める必要がある。 - 対象疾患の説明 - 疾患の罹患率 - 投資収益性の可能性 - 診断、予防、または治療の既存方法 - 開発の進捗状況の説明
申請者	製薬企業 または、CHMPからの提案	製薬企業	製薬企業
申請時期	MAA提出時	MAA提出時	MAA提出前
取消要件	ベネフィットがリスクを上回るものではないと判断された場合	（机上調査では確認できていない）	（机上調査では確認できていない）
利用状況	（机上調査では確認できていない）	（机上調査では確認できていない）	（机上調査では確認できていない）

出所）EMA「European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, Accelerated assessment, Pre-authorisation guidance」

- [IRIS guide for applicants](#)

5.3. 日本の制度との比較・考察

再生医療等製品の開発において、各国の規制当局が提供する指定制度や審査プロセスには、それぞれ特徴的な違いが存在する。これらの制度を活用する際には、各国の規制要件や運用方針を十分に理解し、適切な準備を行うことが求められる。

米国の RMAT（再生医療先端治療指定）を申請する際には、薬効薬理や potency（効力）に関する議論に対応できる準備が必要である。PMDA が安全性を重視する傾向があるのに対し、FDA は有効性や potency を重視する印象がある。また、RMAT は比較的厳格ではないとされており、むしろ EMA の PRIME の方が作用機序に関する指摘が多いと認識されている。RMAT と PRIME のいずれか一方の指定しか受けられない可能性がある点にも留意が必要である。

安全性に関しては、FDA が Clinical hold（臨床試験の実施保留）を課す権限を持つため、IND 申請時には安全性の評価はそれほど厳格でない可能性がある。一方で、安全性の問題が発生した場合には、FDA が迅速に対応する体制を整えている点が特徴的である。

日本の先駆け審査指定制度は、包括的な制度設計がなされており、コンシェルジュが関与して対面助言を受けやすい仕組みが整備されている。また、金銭的な優遇措置や優先審査の

適用も含まれており、一度指定を受けるとこれらをすべて享受できるという特徴がある。ただし、これらを活用するためには、早い段階で規制当局との相談を行う必要がある。PMDA は比較的オープンにディスカッションする機会が多いのに対し、FDA は Type ごとに厳密に区分されているため、相談の前提が異なる。

さらに、日本では条件及び期限付き承認制度があり、限られた症例数であっても承認を得ることが可能である。この制度により、企業は自らの有効性に関する考え方を示しつつ、実臨床でのデータを収集することができる。一方、FDA や EMA では、製品承認後に追加的な調査を行うことが求められるため、承認前に有効性に関する考え方を示すことが重要である。

また、米国では制度ごとに個別に申請する必要がある点も特徴的である。例えば、日本の先駆け審査指定制度では、指定を受けると優先審査が自動的に適用される仕組みとなっているが、米国の RMAT では指定を受けた場合でも優先審査（Priority Review）を受けるためには別途申請が必要である。このように、米国では各種制度が独立して運用されており、それぞれの制度に対する個別の対応が求められる。

表 5-6 実用化促進制度に関連する有識者コメント

内容	有識者コメント
FDAの実用化促進制度に係る留意点	• RMATを利用した経験がある。End of phase2 (EOP2) meetingなどのType B meetingは製品開発上重要であるが、開催は容易ではない。一方で、RMAT指定を受けた場合には、comprehensive multidisciplinary meetingを実施することが可能であり、製品変更や原材料変更等のCMC関連の相談を実施することが可能である。製法や製品の変更可能性が高い場合には、RMATは特に有益だと考えている
	• RMAT指定を受けた際に、meetingを設定するようにFDAから連絡を受ける。通常のType B meetingでは相談間隔が空くが、RMATでは自ら設定可能で、非臨床に関連する幅広い内容を相談できる点が特徴である。特にEOP2 meeting前にFDAと認識をすり合わせできる点は重要である
	• FTは希少疾患以外も対象となるため競争が激しく、非臨床試験においてMoAに関する十分な情報が求められると認識している
日米欧の差異	• RMAT指定を申請する際は、薬効薬理やpotency情報の議論に対応できる準備が必要である。PMDAは安全性を重視する一方、FDAは有効性やpotencyを重視する印象がある
	• RMATは厳格ではなく、むしろEMAのPRIMEの方が作用機序に関する指摘が多いと認識している。また、RMATとPRIMEのいずれか一方の指定しか受けられない可能性もある
	• 安全性の問題が発生した場合、FDAはclinical holdを課す権限を持つため、IND申請時では日本と比べて事前の安全性データ取得を重要視されていないと考えられる
	• 先駆け審査指定は包括的な制度であり、コンサルジュが関与して対面助言が受けやすい仕組みになっている。また、金銭的な優遇措置もあり、優先審査も含まれている。一度指定を受けると、これらの特典をすべて享受できるという意義がある。ただし、早い段階で当局との相談を行う必要がある。PMDAは比較的オープンにディスカッションする機会が多いのに対し、FDAはTypeごとに厳密に区分されているため、前提が異なる。こうした違いがあるため、どちらがより有益かを一概に言うのは難しい
	• 日本では条件・期限付き承認があり、症例数を集めることが可能で、有効性に関する自分たちの考え方を示すことができる。しかし、FDAやEMAでは製品承認後に調査することが求められる
	• アメリカでは各制度をそれぞれ申請する必要があるため、その点を記載した方が良い。例えば、日本の先駆け審査制度に承認されると優先審査も自動的に実施されるが、アメリカのRMATで承認されても優先審査は別途申請する必要がある

出所) 本事業に参加された委員によるコメント

6. 再生医療等製品の開発における論点と企業の課題、留意事項

6.1. CMC・製造に関する主な論点と企業の課題・留意事項

公開情報の調査、及び委員を始めとする専門家へのヒアリングから、再生医療等製品の開発において論点となり得るポイントを CMC、製造、臨床試験、及びその他の 4 つに分類した（表 6-1）。そのうえで各論点について、企業が抱える課題、企業の留意事項、及び国・AMED から必要な支援を整理した。なお、本調査では限られた期間・人員での調査のため、再生医療等製品の開発における全ての論点を網羅できていないことに留意していただきたい。

CMC に関しては、potency や MoA の証明のための戦略構築、及び原材料管理、製品の同等性を含む幅広い論点が挙げられた。Potency assay の戦略構築においては一般的に、MoA に結びついた potency assay の構築自体が困難であり各社その対応に時間を要することが、企業が抱える課題として挙げられた。原材料管理においては、原材料を採取するドナーの適格性基準が申請する国・地域ごとに留意すべき点、及び CAR-T 製造時のウイルスベクターの位置づけの差異が指摘された。これらの課題に対する解決策は製品特性によって異なるため、企業が留意すべきこととして汎用的な内容を議論することは難しい。本調査の CMC パートでは、複数の論点に対して総合的にどのような対応をすべきかを整理した。Potency assay の戦略構築等については、当局相談の戦略構築や製品特性に応じた MoA, CQA, potency assay に関する戦略の立案等が留意事項として挙げられる。また MSC に関しては National Institutes of Health (NIH) が従来研究してきており、IND 申請等の際に踏み込んだ指摘がなされる可能性があることにも留意すべきである。

製造に関しては、製造移管、米国・欧州における GMP 遵守、製造場所の選定が主な論点として挙げられた。製造移管の際に製品の同等性を担保することの困難さや、海外で信頼できる製造施設の確保に課題があること等が企業の課題として存在する。企業が留意すべきこととして、海外への製造移管の際に信頼できる製造施設を確保し製品の同等性同質性を確保すること等が挙げられた。

6.2. 臨床試験に関する主な論点と企業の課題・留意事項

臨床試験においては、efficacy の要求水準や患者の登録基準・除外基準の設定等が論点として挙げられた。再生医療等製品の場合、対照群の設定が難しい点や、エンドポイントの設定に工夫が必要なことが企業の課題・注意点として挙げられた。企業が留意すべき事項としては、indication や製品特性に応じて efficacy の要求水準やエンドポイントの設定を当局と合意すること、及び希少疾患治療製品の開発に必要な患者数に留意すること等が挙げられた。

6.3. その他の論点と企業の課題・留意事項

その他の論点として、MSC/iPSC の承認審査の枠組みや FDA, NIH とのコミュニケーション

ョン機会の獲得等が挙げた。後者に関しては、FDA によって研究された MSC 分析方法等の情報を日本企業へ共有するようなコミュニケーション機会が存在しないことへの懸念が意見として挙げた。培地に関して、製造に用いる培地がリサーチユーズや GMP 非適合製品であることにより治験開始の障害となるケースが存在することが紹介され、このような要件を認識していない企業にとっては重要な注意点となる。

表 6-1 再生医療等製品の開発における主な論点、企業の課題、留意事項

分野	論点	企業が抱える課題・注意点	企業が留意すべきこと	国・AMEDによる支援案
CMC	Potency assayの戦略構築	- MoAに結びついたpotency assayの構築が困難 - 製品の特性によって必要なpotency assayが異なり、オーソライズされた試験パッケージが異なるため、各社がデータ取得に時間を要する	- 当局相談の戦略構築 - モダリティや製品特性に応じて、MoA, CQA及びpotency assayに関する前臨床から承認申請までの戦略を整理する	ギャップ分析等を通じ、FDAが2020-2024年に発出したガイダンス類のうち国内に有益な情報を詳細情報を含め早急に文書化する
	MoAにもとづくpotencyとefficacy説明	- 非臨床試験のpotencyデータと臨床試験の有効性データの相関性の担保 - 承認に必要なpotencyの説明の程度、製造の管理の幅が不透明	Pre-IND meetingまでに、MoA, CQA, potency assayの仮説を構築する	FDA-EMA Parallel Scientific Adviceのような枠組みに日本が関与する仕組みを構築する
	原材料管理: ドナーの選択基準・適格性	- 日米欧ではウイルス安全性の試験項目が異なる - 日本に特有の制度として、生物由来原料基準がある	同等性・同質性の証明に必要なpotencyやCQAの開発中の変更に備え、予備サンプル保管を行う	一部課題はAMEDの事業による支援がなされているものの、海外当局の動向をいち早くキャッチする仕組みを作ることが重要であり、情報の整理、戦略の考え方について示唆を出すことが求められる。またMoAに紐づくpotency assayの構築や原材料管理等のサポートも必要である
	原材料管理: ウイルスベクターの位置づけ	CAR-T製造に用いるウイルスベクターの位置づけ（原薬 or 原材料）がFDAとPMDAで異なるため、申請時の扱いに留意する	MSC等のpotencyについてはNIHが研究しており、IND申請の際に踏み込んだ指摘がされる可能性がある	
	安全性・不純物の影響	- 遺伝子治療製品において、FDAは空ベクター含有量を厳しく審査することがある（有効性や毒性への影響審査） - 製品によっては不純物に関して指摘される可能性がある（例：遺伝子改変T細胞）		
	製品の同等性	- 特にFDAでは、製品の同等性に関する基準が厳格 - 細胞製品の場合、細胞表面マーカーの同等性のみならず、efficacyや細胞増殖能の同等性が求められることがある		
	当局ごとの試験項目・規格の差異	CMC試験項目や規格値がFDAとEMAで異なる状態で治験が行われる可能性がある	原材料管理の要求事項は日米欧で異なるため、承認申請までに必要な情報を整理し、申請データの戦略を構築する	－
	細胞・組織の採取・保存・運搬	iPSC等のライセンスが必要な細胞や技術を用いる場合、開発国・地域の臨床用途でのライセンスを取得する必要がある		
	製造バッチサイズ・ガイドライン順守の厳格性	- FDAとEMAの製造バッチサイズの差異 - EMAは、ヨーロッパ内の供給を確保するために、安定性に焦点を当てており、ガイドラインを厳密に遵守する傾向がある		

※：公開情報、委員へのヒアリング等から設定

表 6-1 再生医療等製品の開発における主な論点、企業の課題、留意事項（続き）

分野	論点※	企業が抱える課題・注意点	企業が留意すべきこと	国・AMEDによる支援案
製造	製造移管	- 製品の同等性の担保、原薬（ライセンスが必要な細胞、ベクター等）の入手、輸送法の確立等で問題が生じる - 信頼できる現地の製造施設の確保 - 現地の人材の獲得	- 海外への製造移管の際は製品の同等性の確保、信頼できる製造施設の確保、ライセンス取得等に留意する - 日米欧で遵守すべき規制（GCTP/GMP）の差異に留意する	－
	米国・欧州におけるGMP遵守	日本ではGCTP基準で治験製品を製造可能だが、米国・欧州ではGMPに従って製造する必要がある		
	製造場所の選定	製造販売する現地へ製造移管するか、又は国内で製造し凍結保存等によって海外へ輸出するかが製品特性によって異なる（保存性、保存期間、通関手続き等）		
臨床試験	Efficacyの要求水準	- 希少疾患や、極めて重篤な疾患において、限定的なefficacyで承認され得るか - MoAが不明確な場合、追加の試験（randomized study等）が求められるが、その基準が不明確	- Indicationに応じてefficacyの要求水準やエンドポイントの設定を当局と合意する - 希少疾患の場合に必要な患者数に留意する - 患者数が少ない疾患やコントロール群を置けない場合では、戦略に基づき試験プロトコルについて当局とよく相談し合意する	－
	患者の登録基準・除外基準	プロトコル設計が難しいポイント		
	組み入れ患者数・患者の適格性	- 希少疾患に対する製品を開発する場合、希少疾患に該当する患者数の定義が国・地域ごとに異なる点に注意が必要。それに伴い組み入れ患者数も変動する - 各規制当局において、人種や出身国に関する規制が存在する場合があることに注意が必要		
	エンドポイントの設定	- 再生医療では治療法の新規性が高く、比較対照を設定できない等、試験デザインの面で複雑な課題が多い - プラセボや標準治療の比較対照を用意するといった通常の基準が実現不可能であったり、倫理的に問題があったりするため、適切なエンドポイントの設定が課題となる		

※：公開情報、委員へのヒアリング等から設定

表 6-1 再生医療等製品の開発における主な論点、企業の課題、留意事項（続き）

分野	論点※	企業が抱える課題・注意点	企業が留意すべきこと	国・AMEDによる支援案
その他	MSC/iPSCの承認審査の枠組み	承認審査の枠組みが明確でない	－	－
	FDA, NIHとのコミュニケーション機会の獲得	MSCの分析法等、FDAによる研究成果を日本企業へ共有するようなコミュニケーションの機会がない	－	FDAとPMDAによるレクチャーを受ける機会の創出
	業界知見の共有	- FDA等のガイドラインに関する理解の深度や解釈の仕方は担当者・企業ごとに異なり、知見を共有化できていない - バイオクラスターやコンソーシアムのような知見を共有する場が乏しい	－	－
	人材確保	- 開発経験が不十分のため国内では専門人材が不足し、コンサルティング可能なレベルの人材数が乏しい - FDAやEMAへの申請・交渉経験のある人材が国内に乏しい	海外人材の活用を検討する	－
	資金調達	- 国内で開発する企業・アカデミアが海外展開する場合に必要な追加資金の調達が難しい - 日本企業の特許権に基づく製品について、海外のグラントを獲得することが難しい	－	
	薬価	製品価値が薬価に反映されておらずビジネスの継続性には課題がある	－	－
	特許戦略	- 他のモダリティに比べ、製造フローにおける様々な技術（特許・ノウハウ）が関連する - ライセンス取得等の対応が必要	経営層を含めた特許戦略の構築	－
	培地の適格性	製造に用いる培地等がリサーチユース・GMP非適合製品であることが治験開始の障害になることがある	－	リサーチユース製品を使う際の注意点等の発出

※：公開情報、委員へのヒアリング等から設定

出所）本事業の委員によるコメント、及び専門家へのヒアリング

7. 今後の展望

有識者インタビューや2回の委員会で委員から挙げた意見を以下に記載する。

7.1. FDA, EMA とのコミュニケーション機会の創出

米国においては、2024年にワシントン D.C.に PMDA が米国拠点を設置し、FDA を含む米国行政機関と現地での薬事規制協力の強化・規制情報の情報交換が進められている。欧州においては、PMDA 国際部の国際規制調和調整課から EMA ヘリエゾンを派遣し、日本と欧州の協力関係を強化している。また EMA 職員フェローシッププログラムの実施により、両当局間での職員の交流及び重要分野での効果的な協力を推進している。FDA と EMA では開発段階の新規の医薬品等（医薬品、生物製剤、ワクチン、advanced therapies）に対して、専門家がスポンサーと同時に科学的な議論を行うため FDA-EMA Parallel Scientific Advice という枠組みを設けている。このような枠組みのもと、FDA 及び EMA では審査の論点等について情報共有がなされ一定の相互理解が形成されているものと推察される。我が国においても FDA, EMA との関係性強化のために、Parallel Scientific Advice のような仕組みを構築することも一案である。

7.2. 海外展開を行うための海外の CRO/CDMO リストの作成

治験段階で海外展開する場合、国内製造施設を用いる場合と海外で認証を受けた製造施設において製造する場合が考えられる。また海外で治験を実施する場合、現地の CRO（Contract Research Organization）又は CDMO（Contract Development and Manufacturing Organization）と契約する必要がある。創薬ベンチャーが海外で製造する場合、外部委託することが多いが、欧米において適切な人材と技術を兼ね備えた CRO/CDMO を探し出すことが容易でないという意見が複数あった。特に経験値が少ない創薬ベンチャーにとっては適切な協業先を選定することは大きな労力がかかるものと想定される。そこで GMP 適合性や CLIA 基準への適合性、治験国内管理人（Clinical Trial In-Country Representative）の有無等の情報を把握し、創薬ベンチャーに紹介するサポートが望まれる。

7.3. 国内 CLIA 認定施設

CLIA とは米国の臨床検査室改善法（CLIA 法）に基づいて認定される臨床検査室の基準である。米国内の全ての臨床検査室は法に基づき CLIA 認証を取得しなければならないとされている。一方、日本では CLIA 認定施設は非常に少なく、日本企業が海外展開するにあたって、海外の CLIA 認定施設に製品を送付し試験を実施する等の対応が必要なケースが生じている。海外展開するにあたって国内施設で対応を行えるよう、制度面、及び施設・人材等のハード面でのサポートが必要と考えられる。

7.4. CMC 開発知識の向上策、及び国内 CDMO の育成

アカデミア・ベンチャーが考える出口戦略には国内薬機法に基づいて開発する戦略、海外展開を目指す戦略、及び医師主導治験や安確法（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）下で治療を行う戦略がある。海外展開を目指す開発者においては、海外規制当局に対して申請するための CMC 開発の知識が必要である。CMC 開発には相当額の資金と人的リソース・時間が必要であるが、十分に認識されていないケースが多く、公的な教育プログラムによる開発者の支援が求められる。

また海外臨床試験や後期製品開発の経験が限られる日本において、業界やアカデミア関係の専門家、有識者がその経験不足を早期に効果的に補強するための仕組みづくりとして、薬事や CMC に関する海外専門家、日本の承認申請経験者、当局関係者とのコミュニケーション、事例や仮想例をもとにした議論が深く共有できるコンソーシアム、フォーラムなどがあれば、業界に不足する専門家、有識者人材の底上げ、補強につながると考えられる。秘密保持や知財の困難さは予想されるが、本調査報告 3 章のように複数の専門家によって議論された公開されている審査報告書の分析である表 3.6、表 3.7、また実経験の語られている 6 章のインタビューのまとめを見ると、複眼的に専門家による公開可能な資料分析を集約し、議論することで、それなりに深みのある情報整理ができることがわかった。この方法であれば、再生医療の初期開発従事者、バイオ製品や低分子での医薬品開発経験者らがこういった資料分析の議論に直接参加、あるいは報告書活用することで、再生医療開発の仮想経験を高め、直接後期開発製品にかかわれなくともそのチャレンジをある程度担える専門知識の底上げに役立つと考えられる。当面の継続的な研究活動が望ましいと考えられる。

7.5. 原材料のマスターファイルの登録の普及・促進

製造に用いる原材料の品質及び安全性については、製造販売業者が確認することが原則であるが、全ての原材料の供給者から必要情報を全て開示してもらえないわけではない。一部の原材料についてはマスターファイルに登録されており、当局はその情報を参照して審査を行うことができるが、全ての原材料がマスターファイルに登録されているわけではない。実際の事例として、マスターファイルリストから成分等を調べる際に、メーカーから「グループ会社が製造しているため分からない」、「企業秘密であるため開示できない」等の回答しか得られないことがある。メーカーの営業秘密は守りながらも、製品の開発をスピードダウンさせないような合理的なシステムが必要である。

7.6. 細胞製品の調製費用の負担の適正化

細胞製品は患者への投与前に調製が必要なものがあり、病院内の CPC（Cell Processing Center）で調整されることがあるが、担当する診療科や、その際に該当する診療報酬区分が医療機関によって異なる。その結果、調整の手間がかかるにも関わらず、医療機関とし

ては費用を回収できず持ち出しになってしまう問題がある。この点が治験段階および普及段階の両方でハードルになっているため、整備が必要と考えられる。

7.7. 臨床研究データの活用

通常の医薬品、特にリポジショニングやドラックラグのある未承認適応症等の開発は医師主導治験も選択肢となるが、医師の再生医療等製品を用いた臨床研究は安確法で実施することもある。そのため再生医療等製品の臨床研究は、安確法に基づいて体制が構築されることもあるが、取得されたデータは GxP に準拠しない限り承認申請には使えない問題がある。臨床研究のデータを申請資料に使うためのガイダンスは出されているが、再生医療等製品の臨床研究を促進するため、承認申請に使用する際のハードルを下げる等の対応を考慮する必要がある。

参考図表

参考表 1 FDA への治験計画の届出資料として必要な書類

1. Cover Sheet : Form 1571: INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)
• IND申請を行うための公式なカバーシートであり、FDAに対して新薬の臨床試験を行う許可を求めるための文書である • 申請書の表紙には、以下内容を記載する i. 名称、住所、電話番号、申請日、治験用新薬の名称 ii. 実施する臨床試験のフェーズ iii. 臨床試験を対象とする IND が有効になるまで臨床試験を開始しない誓約 iv. 臨床試験審査委員会（IRB）が、臨床試験における各試験の初回および継続的な審査と承認の責任を負うこと、および治験責任医師が、臨床試験審査委員会（IRB）に対し、臨床試験実施計画書の変更を臨床試験審査委員会（IRB）の要件に従って報告すること、および第56条に従って、研究活動の変更案がある場合はIRBに報告すること v. その他のすべての適用される規制要件に従って調査を実施することへの誓約 vi. 臨床試験の実施と進捗を監視する担当者氏名と役職 vii. 医薬品の安全性に関連する情報の審査と評価を担当者の氏名と役職（312.32条に基づく） viii. 治験依頼者が臨床試験の実施に関する義務を開発業務受託機関に委譲している場合、業務受託機関の名称および住所、臨床試験の特定、および委譲された義務の一覧を含む文書。試験実施に関するすべての義務が委譲されている場合、委譲された特定の義務の一覧に代えて、この委譲に関する一般的な説明を提出することが可能 ix. スポンサーまたはスポンサーの正式な代理人の署名。申請書に署名する人物が米国に居住しておらず、また米国に事業所を有していない場合、INDには、米国に居住し、または米国に事業所を有する弁護士、代理人、またはその他の正式な役員の氏名と住所を記載し、その役員の連署を得ることが義務付けられている
2. Table of Contents
• IND申請書類の目次を、FDAの審査官が申請書内の各項目を確認しやすいように項目を作成する
3. Introductory Statement and General Investigational Plan
i. 医薬品の名称およびすべての活性成分、医薬品の薬理学的な分類、医薬品の構造式（既知の場合）、使用される投与形態の処方、投与経路、および提案された臨床試験の概略の目的と予定期間を記載した簡単な導入文 ii. 該当する場合は他の IND を参照し、また提案された臨床試験の安全性に関連する可能性がある他国の治験または販売経験を参照し、当該医薬品に関するこれまでのヒトでの経験についての簡潔な要約 iii. 安全性または有効性に関連する理由により、当該医薬品がいずれかの国で治験または販売から撤退されたことがある場合は、当該医薬品が撤退された国および撤退理由の特定 iv. 次年度の医薬品調査の全体計画の簡単な説明。計画には以下の事項を含めること a. 医薬品または研究調査の理論的根拠 b. 調査対象となる適応症 c. 医薬品の評価に際して採用する一般的なアプローチ d. 申請後の最初の1年間に実施する臨床試験の種類（1年間の計画が立てられていない場合は、その旨を記載） e. 試験で薬剤を投与する予定の患者数、および f. 動物における毒性データまたは薬剤または関連薬剤のヒトにおける先行研究に基づき予測される、特に深刻なまたは重大な際リスク

参考表 1 FDA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

4. Investigator's Brochure (IB)
- 治験薬概要書。第312.55条に基づき要求された場合、以下の情報を含む治験薬概要書 - 構造式が判明している場合は、原薬および製剤の簡単な説明 - 動物および、判明している範囲でのヒトにおける薬剤の薬理学、および毒物学の概要 - 過去の臨床試験から得られたヒトにおける安全性および有効性に関する情報の要約（研究に関する公表論文の別刷りの添付でも問題ない） - 調査対象の薬剤または関連薬剤の過去の経験に基づいて予測される可能性のあるリスクおよび副作用、および薬剤の試験的使用の一環として行うべき注意事項または特別なモニタリングの記述
5. Protocols
- 各臨床試験のプロトコル書類の提出 - Ph1 - 対象患者数の推定、安全性に関する除外事項の説明、期間、投与量、投与量を決定する際に使用する方法などの投与計画の説明、バイタルサインや血液化学検査の必要なモニタリングなど、安全性に重要な試験の要素のみを詳細に指定が必要 - Ph2およびPh3 - 試験デザイン、患者組み入れ基準、業務手順、実験項目、及び薬剤の効果を検証するためのあらゆる測定を含む - 有害事象に関する情報の収集、記録、報告に関するルールを詳細に記述 - プロトコルは、以下の内容を記載することが義務付けられている - 研究の目的および趣旨の記述 - 各治験責任医師の氏名および住所、各治験責任医師の資格証明書（履歴書またはその他の資格証明書）、および治験責任医師の監督下で働く各治験分担医師（研究員、研修医など）の氏名。使用する研究施設の名称および住所、各審査機関の倫理委員会の名称および住所 - 被験者の選択基準および除外基準、ならびに調査対象となる被験者数の見積もり - 研究の記述（対照群の種類を含む）、および被験者、研究者、分析者のバイアスを最小限に抑えるための使用手法 - 投与する用量（複数可）、計画された最大用量、および個々の患者が薬物に曝露する期間を決定する方法 - 研究の目的を達成するために実施する観察および測定の記述 - ヒト被験者における薬物の効果を監視し、リスクを最小限に抑えるために実施する臨床手順、検査、またはその他の措置
6. Chemistry, Manufacturing, and Control Information (CMC)
- 原薬および製剤の組成、製造、管理に関する書類 - 新薬の物質および剤形の調製方法の修正や、剤形自体の変更が行われる可能性があるため、Ph1における申請では、一般的に、原材料および新薬の物質の特定と管理に重点が置かれている - 提出資料は、臨床試験の範囲によって異なり、短期間での試験となる場合、安定性データも限定的なものとなる - 提出には以下の内容と記述を要する - 原薬：APIの物理的、化学的、または生物学的特性、製造者の名称および住所、原薬の一般的な調製方法、原薬の同一性、強度、品質、純度を裏付ける根拠 - 製剤：治験薬の製造プロセスにおいて、使用されるすべての成分と組成のリスト。治験薬に含まれる成分と、製造工程で使用される成分の両方を含む。治験段階で予想される合理的な変動を含む治験薬の定量的組成、治験薬製品の製造業者の名称および住所、製品に適した製造および包装手順の簡潔な説明、治験薬製品の同一性、強度、品質、純度を保証するために使用される許容限界および分析方法、臨床試験中の製品の安定性を保証する情報 - プラセボ製剤：治験で使用されるプラセボの組成、製造、管理に関する簡潔な一般的な説明 - ラベル表示：すべてのラベルおよびラベル表示の写しの各治験責任医師への提供 - 環境アセスメント：治験薬が環境に及ぼす影響の評価を記載する。第25.30条または第25.31条に基づく例外、または第25.40条に基づく環境評価

参考表 1 FDA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

7. Pharmacology and Toxicology Information

- 動物実験または試験管内実験による当該薬剤の薬理学的および毒物学的研究に関する書類
 - i. 薬理学および薬物動態：動物における薬物の薬理作用および作用機序を説明、および薬物の吸収、分布、代謝、排泄に関する情報
 - ii. 毒性学：
 - a. 動物および生体外における薬物の毒性作用のサマリ。医薬品の性質および試験フェーズに応じて、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、生殖および発育中の胎児に対する医薬品の影響試験、医薬品の特定の投与経路または使用条件（例えば、吸入、経皮、眼毒性）に関連する特別な毒性試験、医薬品の毒性を評価することを目的とした *in vitro* 試験の結果を含める必要がある
 - b. 臨床試験の安全性を裏付けることを目的とした各毒性試験については、詳細な審査に適したデータの完全な一覧表が必要である
 - iii. 第58条に基づく優良試験所基準の規制に従う非臨床試験については、当該試験が第58条に基づく優良試験所基準の規制に従って実施された旨の記述、または、当該試験が当該規制に従って実施されなかった場合は、その理由の簡単な説明を要する

8. Previous Human Experience with the Investigational Drug

- 治験薬の安全性を示すための書類
- 治験薬が米国またはその他の国々で過去に調査または販売されたことがある場合、調査の安全性または調査の理論的根拠に関連する詳細。当該薬剤が対照臨床試験の対象となっている場合、治験での使用に対する薬剤の有効性の評価に関連する当該試験の詳細な情報の提供を要する。治験の安全性、治験での使用に対する薬剤の有効性の評価に関連する公表文献についても、すべて提出が求められる。関連性が低い公表文献は文献目録でも問題ない
- 申請された医薬品が、以前に調査または販売された医薬品の組み合わせである場合、8.(i)の各活性医薬品成分について提供を要する。ただし、承認済みの販売申請の対象となっている場合、または米国で合法的に販売されている場合は、その活性薬成分に関する公表済みの資料を提出する必要はない
- 申請された医薬品が、米国以外で販売されている場合、その医薬品が販売されている国のリストおよび安全性または有効性に関連する可能性のある理由により販売が中止された国のリストを要する

9. Form 1573: STATEMENT OF INVESTIGATOR

- 21 CFR Part 312（治験新薬申請またはIND規制）に基づいて実施される臨床試験に適用される
- Form FDA 1572（1572）は、治験責任医師がスポンサーに特定の情報を提供し、治験責任医師が臨床試験の実施に関するFDA規制を遵守することを保証する旨を記した同意書である
- 提出には以下の内容と記述を要する
 - i. 治験責任医師の氏名及び住所
 - ii. 被験薬の臨床試験の専門家として認められるための治験責任医師の資格等
 - iii. 治験が実施される医療機関の名称及び住所
 - iv. 治験で利用される臨床実験施設の名称及び住所
 - v. 治験審査委員会の名称及び住所
 - vi. 治験分担医師の氏名
 - vii. 本試験以降に実施予定の治験のプロトコル名及びコード番号
 - viii. 臨床プロトコルに関する情報提供（選択式）
 - ix. 日付の記載、及び署名

10. Form 3674: Certification of Compliance

- Form FDA 3674は、臨床試験がClinicalTrials.govに正しく登録されていることを証明するための書類で、臨床試験データの透明性を確保し、研究結果へのアクセスを促進するために重要である
- 提出には以下の内容と記述を要する
 - i. NDAの有効性に関する補足資料
 - ii. スポンサー情報（名称、申請日、住所、電話番号・Fax番号）
 - iii. 製品情報
 - iv. 被験物質の名称
 - v. 申請の種別（IND、NDA、ANDA、BLA、PMA、HDE、510(k)、PDP、Other）
 - vi. ClinicalTrials.govで取得した識別子
 - vii. 確認事項（選択形式）
 - viii. 署名者の氏名、役職、住所、電話番号・Fax番号
 - ix. 署名の日付、及び署名

出所) FDA「Code of Regulation (§ 312.23 IND content and format)」

参考表 2 EMA への治験計画の届出資料として必要な書類

1. Cover Letter
- EU試験番号および国際試験番号を明記し、臨床試験に特有のあらゆる特徴に注意する - ただし、カバーレターには、EU出願書類にすでに記載されている情報を再度記載する必要はないが、次の例外がある: - インフォームドコンセントが不可能な被験者、未成年者、妊娠中または授乳中の女性など、臨床試験対象集団の特定の特徴を記載 - 臨床試験がヒトに対する新規活性物質の初回投与を伴うかどうか - 臨床試験または治験用医薬品に関する科学的助言が、欧州医薬品庁、加盟国、または第三国から提供されたかどうか - 臨床試験が、規則（EC）No 1901/2006の第II章第3条に言及されている小児臨床試験計画（PIP）の一部であるか、またはその一部となる予定であるか（欧州医薬品庁がすでにPIPに関する決定を下している場合、カバーレターには欧州医薬品庁のHP上のリンクが記載されている） - 治験用医薬品または補助用医薬品が麻薬、向精神薬、放射性医薬品であるか否か - 治験用医薬品が遺伝子組み換え生物または生物から構成されるか、またはそれらを含むか否か - 治験用医薬品が希少疾病用医薬品として希少疾病の指定を受けているか否か - すべての治験薬の規制上の状況を含む包括的なリスト、およびすべての補助医薬品のリスト - 臨床試験で調査されるが、治験薬の一部ではない医療機器のリスト。また、その医療機器が意図された用途でCEマークされているかどうかについての説明を添付する - カバーレターには、以下の事項を記載するものとする - 治験依頼者が当該治験を介入度の低い治験とみなしている場合は、その詳細な根拠を記載する - 治験の方法論上、治験対象者を個人単位ではなくグループ単位で割り付け、異なる治験薬を投与する必要がある場合、またその結果としてインフォームド・コンセントを簡略化された方法で取得するかどうか - 申請資料中の評価に必要な情報の位置 - 副作用が予期せぬ重篤な副作用である疑いがあるかどうか、すなわち参照安全性情報であるかどうか - 再提出の場合、添え状には前回の臨床試験申請のEU試験番号を明記し、前回の申請との変更点を強調し、該当する場合は、初回申請の未解決の問題がどのように対処されたかを明記する
2. Proof of payment of fee
- 関係加盟国（MSC）の要件に従って、支払い証明書類を提出する 例）オランダ - オランダでは、臨床試験申請がCTISに提出された後に料金が徴収されるため、前払い証明は不要である - 臨床試験の初回申請および大幅な修正の都度、請求明細書の詳細を記載書類をCTISの料金支払い証明に提出する - スポンサーは、請求処理に必要な正確な請求明細を提出する - その後、CCMOがオンライン請求書を発行し、30日以内に支払う。請求明細に誤りがある場合は、スポンサーは速やかに正しい情報を提供しなければならない
3. Statement of compliance with Regulation (EU) 2016/679 (GDPR)
スポンサーは、一般データ保護規則（EU）2016/679（GDPR）に従って、データが収集および処理されていること、また今後も収集および処理されることを宣言する
4. Protocol (1/2)

参考表 2 EMA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

4. Protocol (2/2)

- i. 使用する統計手法の説明（該当する場合、以下を含む）：計画された中間解析のタイミングおよび登録予定症例数、サンプルサイズの選択理由、臨床試験の検出力および臨床的関連性の計算、使用する有意水準、臨床試験中止の基準
- ii. 対象者の組み入れ基準および除外基準の説明（個々の対象者を治療または臨床試験から取り下げる基準を含む）
- iii. 被験者の治療または臨床試験からの離脱に関する手順の記述
- iv. インフォームド・コンセントを与える能力のない被験者、または未成年者などのその他の特別な集団を組み入れることの正当性
- v. 被験者の性別および年齢の割り当ての妥当性、および特定の性別または年齢層が臨床試験から除外されている場合、またはその層が臨床試験において過少に表されている場合には、その除外基準の理由および妥当性の説明、
- vi. 被験者がインフォームド・コンセントを与える能力を有しない場合、特に、募集およびインフォームド・コンセントの手順の詳細な説明、
- vii. 臨床試験の前または臨床試験中に許可される、または許可されない医薬品を含む治療の記述
- viii. 被験者に対する医薬品の供給および投与に関する説明責任手続きの記述（必要に応じて、盲検性の維持を含む）
- ix. 被験者の遵守状況を監視する手続きの記述（必要に応じて）
- x. 臨床試験の実施状況を監視するための取り決めについての説明
- xi. 臨床試験への参加が終了した被験者に対するケアの取り決めについての説明（臨床試験への参加により追加的なケアが必要となり、当該の病状に対して通常期待されるケアと異なる場合）
- xii. 有効性および安全性のパラメータの指定、ならびにこれらのパラメータの評価、記録、分析の方法およびタイミング
- xiii. 臨床試験に関する倫理的配慮について、他に記載がない場合の説明
- xiv. 臨床試験に関与する研究者および機関が、臨床試験に関連するモニタリング、監査、および規制当局による検査や情報の取り扱いに関する方針の説明
- xv. 臨床試験結果の要約を1年以上遅れて提出する正当に裏付けられた理由
- xvi. 個人データの保護に関する適用規則を遵守するための手配の説明、特に、処理された情報および個人データの無断アクセス、開示、流布、改変、または紛失を回避するために実施される組織上および技術上の手配
- xvii. 被験者の記録および個人データの機密性を確保するために実施される措置の説明
- xviii. データセキュリティ違反が発生した場合に、その悪影響を緩和するために実施される措置の説明
- 臨床試験が、欧州連合内で複数の承認医薬品に異なる商品名で販売されている活性物質を用いて実施される場合、プロトコルでは活性物質またはATC（解剖学的治療化学）コード（レベル3-5）のみで治療を定義し、各製品の商品名を指定しないことができる
- 有害事象の通知に関しては、プロトコルは以下のカテゴリーを特定しなければならない
 - a) 安全性評価に不可欠であり、治験責任医師がスポンサーに報告しなければならない有害事象または検査値異常
 - b) 治験責任医師がスポンサーに即時報告する必要のない重篤な有害事象

5. INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB)

- 科学的知識および国際的な指針の水準に準拠してIBは提示が必要
- IBの目的は、臨床試験の治験責任医師およびその他の関係者に、用量、用量の頻度/間隔、投与方法、安全性モニタリング手順など、プロトコルの主要な特徴の根拠および遵守を理解しやすくなるための情報を提供することである
- IBに記載される情報は、簡潔、明瞭、客観的、バランスの取れた、かつ宣伝的でない形式で提示され、臨床医または治験責任医師が理解し、提案された臨床試験の妥当性について偏りのないリスク・ベネフィット評価を行うことができるものでなければならない。臨床試験の根拠および臨床試験における治験薬の安全な使用を裏付ける、入手可能なすべての情報および証拠に基づいて要約の形式で提示が必要
- 治験薬が承認され、販売承認の条件に従って使用される場合、承認された製品概要（SmPC）がIBとなる。臨床試験における使用条件が承認された条件と異なる場合、SmPCには、臨床試験における治験薬の使用を裏付ける関連する非臨床および臨床データの概要を補足が必要。治験薬がプロトコルにおいて活性物質によってのみ特定されている場合、活性物質を含み、いずれかの臨床試験施設で使用されるすべての医薬品について、IBと同等なものとして1つのSmPCを選択が必要
- 各加盟国で使用される医薬品が各国レベルで承認されており、SmPCが関係する加盟国間で異なる多国籍臨床試験の場合、スポンサーは臨床試験全体で1つのSmPCを選択が必要。このSmPCは、患者の安全性を確保するのに最も適したものではない。L 158/58 EN Official Journal of the European Union 27.5.2014 30. IBがSmPCでない場合、「参照安全性情報」（RSI）と呼ばれる明確に識別可能なセクションを含める。附属書IIIの第10項および第11項に従い、RSIには、治験薬に関する製品情報、およびどのような有害反応が予測される有害反応と見なされるかを判断する方法、およびそれらの有害反応の頻度と性質に関する情報を記載を要する

6. DOCUMENTATION RELATING TO COMPLIANCE WITH GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) FOR THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

- 治験用医薬品が認可済みであり、変更されていない場合、欧州連合で製造されているか否かに関わらず、文書の提出は不要
- 治験用医薬品が認可されておらず、医薬品の製造販売承認に関する国際会議（ICH）の加盟国である第三国からの販売承認も得ておらず、欧州連合で製造されていない場合、以下の文書を提出を要する
 - a. 第61条に言及されている認可の写し
 - b. 欧州連合域内の適格者による証明書で、製造が欧州連合域内のGMPと同等以上のGMPに準拠していることを証明するもの。ただし、欧州連合と第三国間の相互認証協定に特別な取り決めがある場合は除く。その他のすべてのケースでは、第61条に言及されている認可の写しを提出を要する
- 第61条(5)に定める治験用医薬品に関連する工程については、第61条に基づく承認の対象とならないため、第61条(6)に定める要件への適合性を示す文書を提出を要する

参考表 2 EMA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

7. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)

- IMPDは、治験薬の品質、治験薬の製造および管理、非臨床試験および臨床使用から得られた治験薬に関するデータを提供するものである
- 治験実施計画書には、以下の手順を記載する必要がある
 - i. 品質データ：品質データは、ICH共通技術文書フォーマットのモジュール3のような論理的な構造で提出する
 - ii. 非臨床薬理および毒性データ：
 - a. IMPDには、国際的な指針に従って臨床試験で使用された治験薬の非臨床薬理および毒性データの要約の記載が必要。実施した試験の参考文献リストおよび適切な文献の参考文献を含めること。要点と簡易説明を添えた表形式でデータを提示することが望ましい。試験の要約は、試験の妥当性および試験が許容可能なプロトコルに従って実施されたかどうかを評価を要する
 - b. 非臨床薬理および毒性データは、ICH 共通技術文書フォーマットのモジュール 4 のような論理的な構造で提出を要する
 - c. IMPDは、データの省略の根拠を含め、データの批判的分析、および実施された研究の単なる事実の要約ではなく、提案された臨床試験の文脈における製品の安全性の評価を提供を要する
 - d. IMPDには、第25条（3）で言及されているように、優良試験所基準または同等の基準に関する記述を含める必要がある
 - e. 毒性試験で使用される試験物質は、定性・定量不純物プロファイルの観点から、臨床試験で使用されるものと同等の必要がある。試験物質の調査は、試験の妥当性を裏付けるために必要な管理に従う必要がある
 - iii. 過去の臨床試験およびヒトでの検証
 - i. 臨床試験およびヒトでの検証に関するデータは、ICH 共通技術文書フォーマットのモジュール5のような論理的な構造で提出する
 - ii. 治験薬に関する過去の臨床試験、ヒトでの検証から得られたすべての利用可能なデータの要約を記載。加えて、過去の臨床試験が医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）に準拠している旨の記載、および第25条（6）項に言及する公開情報への参照も含める
 - iv. 総合的なリスクおよびベネフィット評価
 - i. 臨床試験における治験用医薬品の潜在的なリスクと、利益に関連する非臨床データおよび臨床データを批判的に分析した簡潔な統合概要を記載。ただし、すでにプロトコルに記載されている場合はこの限りではない。後者の場合、プロトコルの関連セクションに相互参照。早期に中止された試験を特定し、その理由を論じる必要がある。未成年者または意思能力のない成人を対象とした試験における予測可能なリスクおよび予測される利益の評価は、本規則に定める特定の規定を考慮が必要
 - ii. 適切な場合には、投与量ではなく、できれば「曲線下面積」（AUC）データまたはピーク濃度（Cmax）データ（いずれかより関連性が高いとみなされる方）に基づき、治験薬に対する相対的な全身曝露の観点から、安全域について議論するものとする。非臨床試験および臨床試験におけるあらゆる知見の臨床的関連性、および臨床試験における効果と安全性のさらなるモニタリングに関するあらゆる推奨事項についても議論するものとする

7.A. Simplified INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)

- 簡略版IMPD：EUでIMPが承認されている場合、またはICH加盟国で販売承認を受けている場合は、申請時に有効な製品概要（SmPC）を提出することが可能。表1は、簡略版IMPDに含めるべきデータの概要である
- SmPCをIMPDとして使用する：特定のケースでは、上市済みの製品の概要（SmPC）をIMPDとして使用することが可能。EU加盟国のいずれかで販売承認を取得している医薬品が、SmPCに指定された用法用量の範囲内で、同じ適応症を対象に臨床試験で適用される場合に適用される

例

- 完全なIMPD：これまで標的とされてこなかった癌経路を標的とする新規の癌治療薬の場合、完全なIMPDには広範な非臨床データおよび詳細な製造情報が含まれる
- 簡略化されたIMPD：承認済みの抗うつ薬の追加試験の場合、簡略化されたIMPDには、その医薬品の販売承認申請書類から既存のデータを参照する

8. AUXILIARY MEDICINAL PRODUCT DOSSIER

- 第65条を損なうことなく、FおよびGの項に定める文書要件は補助医薬品にも適用される。ただし、当該補助医薬品が関係加盟国で認可されている場合は、追加情報は不要

9. SCIENTIFIC ADVICE AND PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (PIP)

- 入手可能な場合、臨床試験に関する欧州医薬品庁、加盟国、または第三国の科学的助言の要約の写しを提出を要する
- 臨床試験が合意されたPIPの一部である場合、PIPに関する合意についての機構の決定の写し、および小児委員会の見解を提出しなければならない。ただし、これらの文書がインターネットで完全にアクセスできる場合は不要となることもあり、カバーレターにこの文書へのリンクを記載すれば十分である（セクションBを参照）

10. CONTENT OF THE LABELLING OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

- 治験薬のラベル表示内容の説明は、Annex V(附属書VI)に従って提供されるものとする

参考表 2 EMA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

Section: Part 2: Documents - information per member state concerned

11. 被験者募集の手配
 - i. プロトコルに記載がない場合、被験者の募集の手順を詳細に記述した別個の文書を作成し、最初の募集行為が何であるかを明確に示す
 - ii. 被験者の募集が広告を通じて行われる場合、印刷物、音声または視覚記録を含む広告資料のコピーを提出する。臨床試験への参加を被験者に呼びかけに使用される文書、および臨床試験への参加に適さないと判断された回答者に対する情報または助言の手配など
12. 被験者に関する情報、インフォームド・コンセントの様式およびインフォームド・コンセントの手順
 - i. 被験者が参加または不参加を決定する前に被験者（または法的代理人）に提供されたすべての情報は、インフォームド・コンセントの記録に関する第29条（1）に従って、書面によるインフォームド・コンセントの様式またはその他の代替手段とともに提出する
 - ii. すべての被験者に関するインフォームド・コンセントの手順の記述:
 - i. 未成年者を対象とする臨床試験における、法定代理人の同意を得るための手続き、および未成年者または無能力者の関与
 - ii. 公平な立場の証人の立会同意手続きを用いる場合は、証人を用いる理由、証人の選定、インフォームド・コンセントの手続きに関する情報
 - iii. 第35条に規定する緊急を要する臨床試験の場合、対象者又はその法定代理人のインフォームド・コンセントを得るための手続きを記載
 - iv. 第35条に規定する緊急を要する臨床試験の場合、当該状況の緊急性を判断し文書に記録するための手続きを記載
 - v. 被験者をグループとして割り付け異なる治験薬を投与する臨床試験の場合にインフォームド・コンセントの簡素化手段となる場合は手段を記載
 - vi. 第62項に規定されている場合には、被験者およびその法定代理人に対して提供された情報を提出
13. 治験責任医師等の適格性
 - i. 治験を実施する予定の医療機関のリスト及び治験責任医師の氏名・職名並びに当該医療機関における治験予定症例数等を提出する
 - ii. 治験責任医師等の履歴書及びその他の関連資料を提出すること。（治験責任医師等が従事している臨床試験及び患者ケアの原則など）
 - iii. 治験責任医師の公平性に影響を及ぼす可能性のある経済的利益や所属機関などの条件はすべて提示する
14. 施設の適格性
 - i. 治験薬の性質および用途に適合した治験実施施設の適格性に関する正式な説明文書が提出、治験実施施設の施設、設備、人材、専門知識の適格性に関する記述が含まれる。当該加盟国の制度に従い、治験実施施設の医療機関/施設の責任者またはその他の責任ある人物が発行
15. 保険適用または補償の証明
16. 金銭およびその他の取り決め
 - i. 臨床試験の資金調達の簡易説明
 - ii. 臨床試験への参加に対する被験者および治験責任医師/実施医療機関への金銭取引および補償に関する情報を提出する
 - iii. 治験依頼者と実施医療機関間のその他の契約の説明を提出する
17. データ保護に関する国内要件への準拠
18. 生物学的サンプルの使用に関する準拠

APPLICATION DOSSIER FOR SUBSTANTIAL MODIFICATION（治験内容が大幅に変更する場合）

- 同一の治験依頼者および同一の治験薬に関する複数の臨床試験に大幅な変更が関係する場合、治験依頼者は大幅な変更の承認を一括して申請する
- カバーレター：大幅な変更の申請が関係するすべての臨床試験のリストを記載し、EU試験番号および各臨床試験の変更コード番号を記載する
 - i. 件名は、EU 治験番号、治験のタイトル、および実質的な変更を一意に識別できる実質的な変更コード番号を記載し、申請書類全体で一貫して使用する
 - ii. スポンサーの識別情報
 - iii. 実質的な変更の識別情報（スポンサーの実質的な変更コード番号と日付）。変更はプロトコルまたは科学的裏付け文書における複数の変更を指す可能性がある
 - iv. 変更に関連する特別な問題を強調表示し、関連情報またはテキストが元の申請書類のどこに位置しているかを示す
 - v. 被験者のリスクに影響を与える可能性のある、変更申請書に含まれない情報の特定
 - vi. 該当する場合、大幅に変更されたすべての臨床試験のリスト（EU試験番号およびそれぞれの変更コード番号を含む）
- 変更申請書：変更は以下のように提示する
 - i. 変更される文書の抜粋で、変更前の文言と変更後の文言を変更履歴として示すもの、及び変更後の文言のみを示す抜粋、ならびに変更内容の説明
 - ii. (i)の規定にかかわらず、変更が大幅かつ広範囲にわたるため、文書の全面的な改訂が必要な場合は、文書の全面的な改訂版（この場合、追加の表に文書の変更点を記載し、同一の変更点をグループ化する）
- 文書の新しいバージョンは、日付と更新されたバージョン番号によって識別される
- 補足情報
 - i. 該当する場合、追加の補足情報は少なくとも以下を含むものとする
 - a. データの要約
 - b. 更新された全体的なリスク/便益評価 L 158/64 EN Official Journal of the European Union 27.5.2014
 - c. すでに臨床試験に参加している被験者に対する可能性のある結果
 - d. 結果の評価に対する可能性のある結果
 - e. 被験者またはその法定代理人、インフォームド・コンセントの手順、インフォームド・コンセントの書式、情報シート、または招待状に対するあらゆる変更に関する文書
 - f. 重大な変更申請で求められる変更の正当性
- EU申請フォームの更新

出所）EMA 公開情報

参考表 3 MHRA への治験計画の届出資料として必要な書類

1. Covering letter - 試験のタイトル、フェーズ、すべての参考安全性情報の特定及び試験が通知スキームに該当する場合の適切な詳細を含む - カバーレターには、MHRA 手数料に関連する発注番号を記載し、簡略版IMPDを使用する場合はその正当性を示す必要がある - 初回申請、修正、開発安全性更新報告書（DSUR）、緊急安全対策（USM）を提出する必要がある
2. Summary of scientific advice/PIP opinion - 本書類の提出は必須ではない - スポンサーが科学的助言を求めた場合は、その結果の根拠をアップロードする必要がある - 治験依頼者が小児臨床試験計画（PIP）を有している場合、PIP意見書の要約をアップロードする
3. Protocol - 調査の説明であり、調査チームのメンバー全員が概略の方法を確実に遵守するための「マニュアル」である。研究の進捗をモニターし、その成果を評価するために使用する - プロトコルには、審査機関が研究を十分に理解できるよう、研究プロジェクトについて可能な限りの詳細な記述が求められる - 研究の進展に伴い、最新版を維持し、バージョン番号と承認履歴を記載する（記載例）
4. IB or document replacing the IB - 治験薬概要書（IB）は、治験製品（IMP）に関する臨床データおよび非臨床データをまとめたものである - 製品概要（SmPC）には、IMPの特性と承認された使用条件が記載されている
5. Authorisation of manufacturing and import/QP GMP Certification - スポンサーは、英国またはEU域内の製造施設については治験薬製造・輸入承認書（MIA(IMP)）を、英国またはEU域外の製造施設については適正製造規範に関する適格者（QP）の宣誓書をアップロードする必要がある - ただし、認可された製品のみが使用され、製造者承認の必要性の免除に基づき試験的表示が行われる場合を除く 承認書を作成する際の留意点 - 治験薬の製造及び／又は組立て（包装及び表示）は、治験薬製造許可を有する者のみが行うことが可能である。被験物質またはコンパレータの調製における製造工程を実施するEUの各拠点について、製造業者の承認書のコピーを提出しなければならない。治験薬製造による比較対象製品の盲検化は製造の一環である - この製造者承認保持要件は、以下の場合には適用されない - 製造または組立が、当該製品に関する製造販売承認の条件に従っている場合 - 組立が、病院又は保健所において、医師、薬剤師又は薬剤師の監督下にある者によって行われ、かつ治験薬は、当該病院又は保健所、又は当該治験薬が使用される臨床試験の実施施設である他の病院又は保健所において使用されるためにのみ組立てられる場合 - EU域外で製造及び／又は組立が行われる場合、製品は、IMPの輸入活動をカバーする製造者承認を有する者によって輸入されなければならない 申請書の一部として、製造者の承認書のコピーを提出すること。さらに、EU GMPとのGMP同等性に関するQP宣誓書のコピーを提出する必要がある - QP宣誓書は、通常、輸入者の製造者承認書に記載されたQPが署名するが、バッチ出荷先のQPが異なる場合は、バッチ出荷先のQPが署名してもよい。その場合、バッチ出荷サイトの製造者承認書のコピーも必要となる。QP宣言書は、試験および製品に固有のものである

参考表 3 MHRA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

6. IMPD/simplified IMPD

- 治験薬の概要書（IMPD：Investigational Medicinal Product Dossier）は、IMP の組成、製造及び管理（CMC：Chemistry, Manufacturing and Control）情報の要約である
- SmPCが未提供の場合、初回申請時に必要である

IMPD書類を作成する際の留意点

- 分析検証：**「臨床試験における治験薬に関する化学及び医薬品品質文書に関する要求事項に関するガイドライン」では、原薬及び製剤の管理で使用された分析検証の結果を要約した表を、IMP一式文書に添付することが必要。完全な検証報告書の添付は要求されておらず、提出すべきではない
- バッチ分析データ：**「臨床試験における治験薬に関する化学及び医薬品品質文書に関する要求事項に関するガイドライン」では、代表的なバッチ分析データの提供を要求している。原薬及び製剤の製造予定地として IMP 関係書類に記載された各企業のバッチ分析データを提供しなければならない。この場合、企業は法人とみなされる。同様に、バッチ分析データに裏付けされた大幅な補正は、新たな会社（法人）を代表する製造所を含める前に提出され、承認されなければならない。生物学的製剤およびバイオテクノロジー製剤については、製造拠点ごとにバッチ分析データが必要
- 再試験期間：**「臨床試験における治験薬に関する化学及び医薬品品質文書に関する要求事項に関するガイドライン」では、表形式にまとめた安定性データの提供を求めている。医薬品の製造時に原薬がその規格に適合していることを保証するために、入手可能な安定性データに基づく再試験期間を IMP 関係書類に含める必要がある。原薬が承認された規格を満たし、提案された再試験期間が許容可能なリアルタイムの安定性データと一致する場合、再試験期間を延長するための大幅な補正は必要ない。これらの規定は、生物学的製剤及びバイオテクノロジー製剤の有効期間の設定にも適用される
- 有効期間：**「臨床試験における治験薬に関する化学的及び医薬品品質文書への要求事項に関するガイドライン」では、入手可能な安定性データに基づく有効期間を設定することが求められている。有効期間延長計画が IMP 関係書類に記載されている場合、医薬品の有効期間を延長するための大幅な補正は要求されない。同ガイドラインの適用を受ける製品については、許容される有効期間延長計画は以下の要素で構成される必要がある
 - 製品が試験される仕様
 - データを外挿するための基準
 - 傾向分析
 - 利用可能なリアルタイムデータおよび許容可能な加速データに基づく延長案（利用可能なリアルタイムデータの4倍を超えないようにし、最大12ヶ月、または12ヶ月＋利用可能なリアルタイムデータ、すなわち12ヶ月とする）
 同様の原則を生物学的製品やバイオテクノロジー製品にも適用することができ、許容可能な有効期間延長計画は以下の要素で構成される必要がある
 - 製品が試験される仕様
 - 利用可能なリアルタイムデータに基づく拡張提案

- IMPの書類形式：IMPが複数の製品強度で構成される場合、IMP 関係書類は 1 つだけでよい。この書類は、製品のすべての強度をカバーしなければならないが、製品の強さごとに1つの書類を提出する必要はない
- 非IMPの書類形式：非IMPの添付文書要件に関するガイダンスは、以下のガイダンス文書「治験薬（IMPS）及び非治験薬（NIMPS）に関するガイダンス」（2011年 3月改訂第 1 版）に記載されている

治験薬概要書（IMPD）の例

- 錠剤のカプセル化
- 分割された錠剤のカプセル化
- PET用模擬IMPD（非臨床用）
- PET用模擬IMPD（医薬品）

7. Auxiliary Medicinal Product Dossier (AMPD)

- AMPDは、医薬品の組成、製造及び管理（CMC）に関する情報をまとめた文書

8. Content labelling of the IMPs

- すべての治験薬の添付文書の例、または添付文書の内容を確認できるものを提出
- 臨床試験ラベルを使用しない提案がある場合は、使用しない理由を記載した文書をアップロード
- 初回申請時に提出が義務付けられている

注意点:

- 欧州委員会のガイダンスは、臨床試験承認申請の一部として臨床試験ラベルの提出を求めている
- 治験依頼者が、治験特定事項の表示の必要性の免除を希望する場合（SI 2004 No.1031の規則46の規定に基づく）その旨を申請書に記載しなければならない
- ファイルの名称は、ラベリングサンプルを含むファイルの名称に関する要求事項[4.12 Label]に従うこと
- 臨床試験の承認後に添付文書が改訂された場合、これは実質的な改訂となる可能性がある。ただし、有効期限の変更、治験依頼者名の変更など、承認された添付文書に記載された事項の変更である場合、または承認された添付文書の構成要素の位置の変更である場合には、事前の実質的な変更の提出と承認は要求されない

9. Proof of insurance

- 保険証書または補償証書のことである
- 提出時の日付で記載され、NHS/HSC以外の組織がスポンサーとなる研究にのみ必要
- NHS/HSCがスポンサーとなる研究の場合、追加保険は通常必要なく、保険や補償の証明も要求されない。このような研究で追加の保険がない場合は、「この研究は NHS/HSC 組織がスポンサーであり、研究の設計や管理に関する追加の保険は必要ない」と記載した Word 文書をアップロードする必要
- 初回申請時に提出が義務付けられている

参考表 3 MHRA への治験計画の届出資料として必要な書類（続き）

10. Financial arrangements ・ 別途「資金提供者からのレター」という書式がある。財務手配に関するその他の補助書類はここにアップロードできるが、すべての研究に必要とされるものではない。 ・ 必須書類ではない
11. Suitability of the clinical trial sites facilities ・ 治験薬（IMP）の性質及び用途に適した治験実施医療機関の適合性に関する文書 ・ 必須書類ではない
12. Recruitment arrangements ・ 「参加者情報およびインフォームド・コンセント用紙」、「参加者候補に研究への注意を喚起する資料のコピー」、「参加者への案内状」は、それぞれ別個の文書である ・ 採用手配に関連するその他の補足書類はここにアップロードすることができるが、すべての研究に必要とされるものではない ・ 必須書類ではない
13. Participant information and informed consent form ・ 複数の情報シートまたは同意書がある場合、特に異なる群または患者集団を有する研究の場合は、アップロードされた各文書の説明欄に明記する必要がある ・ 初回申請時に提出が義務付けられている 参加者情報シート ・ このセクションでは、それに基づいて参加者候補が研究への参加を同意/辞退を決定できる以下のような、情報が必要 i. 研究中の状態、扱われ方 ii. 治療的介入を含む研究のどの要素が研究であり、どれが標準的治療であるかの明確化 iii. 参加に代わる選択肢（患者を対象とする治療試験において特に重要である） iv. 研究中および、研究後に参加者に起こる事柄 v. 期待される利益とリスク／不都合や制限 vi. 差し控える可能性のある治療 vii. 参加者の責任 viii. 参加者が、参加している研究の結果を知る方法と、その時期 ix. 研究期間と、種類を参加者に知らせる予定時期 ・ 特定の種類の研究及び、募集される特定の種類の参加者によって必要な情報は異なる ・ <u>同意と参加者情報のガイダンス</u>
14. Suitability of the investigator/Investigator CV ・ 履歴書は、研究者が教育、訓練、経験によって研究を実施する資格があることを示すものでなければならない。 ・ 研究責任者の履歴書のコピーは、初回申請時および研究責任者を変更するための変更申請時に提出が義務付けられている。 ・ HRAは、主任研究者、研究責任者、学術監督者が履歴書を提出するのに適したテンプレートを提供している。
15. Clinical summary results ・ 試験終了時に必要とされる文書 ・ 臨床試験が公開登録されていない場合、結果の概要をMHRAに提出する必要がある ・ 結果の概要を公表する時期は、試験終了後1年以内 ・ 臨床試験の総括報告書をMHRAに提出する必要はないが、確認のための短いEメールを、CT.Submission@mhra.gov.ukに送付する必要があり、メールの件名は「試験終了：結果関連情報：EudraCT XXXX-XXXXXX-XX及び/またはIRAS ID XXXXXXXX」と記載 ・ 臨床試験が公的登録簿に掲載されていない場合、または登録簿に結果が掲載されない場合（例えば、成人第Ⅰ相試験）は、要約を提出する必要がある。承認通知書は発行されないで注意が必要
16. Non-NHS/HSC Site Assessment Form ・ 非NHS/HSCサイト評価フォームは、治験薬の臨床試験（CTIMP）及び／または医療機器の臨床試験が非NHS/非HSC環境で実施される場合に使用される ・ 必須書類ではない ・ <u>詳しいガイダンス</u>
17. Annex 2: Notification of Amendment/Amendment tool ・ すべての訂正には、記入済みで保護したPDFが必要 ・ 各修正の提出は必須である ・ <u>修正ツールのテンプレートとガイダンス</u>

出所）MHRA 公開情報、GOV. UK 公開情報、Health Research Authority 公開情報

参考文献

- 「Project A-Cell to Bring Quality by Design Principles to Cell-Based Therapy Manufacturing」 (2022) , Alliance for Regenerative Medicines, The National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals
- 「Project A-Gene, A case study-based approach to integrating QbD principles in Gene Therapy CMC programs」 (2021) , Alliance for Regenerative Medicines, The National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals
- FDA, EMA, MHRA, PMDA 等の規制当局から発出された各種通知・ガイダンス
- FDA, EMA 等の規制当局から公開された審査報告書及び左記に相当する書類
- 21st Century Cures Act
- 前原由依. 「日本発自家細胞製剤の米国開発における日米の相違点を踏まえた開発エフォート評価及び対応策の検討」. 日本再生医療学会雑誌 Vol.23 No.3