

第8回 再生医療における制度的枠組みに関する検討会

関係者からのヒヤリング 委員としての意見

国際医療福祉大学・順天堂大学
阿曾沼 元博

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

規制改革会議・そもそも論としての着眼点

- 再生・細胞医療分野は世界をリード、世界の牽引車となるためには？
- 再生・細胞医療分野の発展と普及を促す制度とは？
- 現行薬事法は医療と産業を支援出来ているか？撃墜していないか？
- 特に自家細胞を用いた医療は、現行薬事法の枠内で対応すべきか？
- 培養皮膚（J-TEC社）を薬事法下で対応したことは是か非か？
- 現行薬事法での対応で、結果誰がベネフィットを得られたのか？
- 自家細胞の医療は医薬品？医療機器？どのカテゴリーが妥当か？
- 通称 細胞医薬品（自家細胞）は医薬品か？
- そもそも、現行薬事法は自家細胞医療を想定して成り立っているか？
- コストとベネフィット、科学性、安全性、有効性とどう向き合うか？
- 安全性に100：0が成り立つか？成り立つための対応は？
- クスリの反対は「リスク」、リスクを保障する制度は国民目線か？
- 再生・細胞医療における細胞培養（加工）は、医療の一環では？
- 自家細胞医療、全ては医師の判断、細胞採取から始まる！
- 医療機関内での完結型処理は医療法の枠内！これを再確認！
- 医療機関同士の培養（加工）受委託は医療法の範疇では？

・・・等々の疑問、議論、確認が行われ、規制改革議論の遡上に！

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

規制改革会議・そもそも論としての着眼点

再生・細胞医療は現行薬事法枠内で対処・対応することが妥当か？
医療を進展させ、技術開発の担い手であるベンチャーが成長可能か？

- 医薬品の定義は極めて包括的、細胞医薬品＝医薬品か？ 医薬品ではないのか？
- S36.2.8薬発第44号通知で「（処方箋により調剤された薬剤は）特定人の特定疾病にのみ用いられ一般流通するものではないことに鑑み、薬事法上の医薬品に該当しない」とされ、この解釈により、一般流通しない性格のものは医薬品定義から外れると考えられるのでは。
- 一方、医薬発1314号通知により、「生物由来製品又は・・・自己の細胞・組織を原材料とする医薬品及び医療用具が含まれる」として、明確化したとしている。しかし、そもそも、この通知（指導通知）は製造業者等による自主点検の為の指針を示したに過ぎず、これをもって医薬品の定義の解釈を変更したとは言いがたいのではないか。
- よって、患者を特定し、一般流通しない自家細胞を用いた再生・細胞医療（加工済細胞の位置づけは、現行薬事法上必ずしも明確ではなく、医療法で考えても矛盾はないのでは。
- ◆H19.3.2の厚労省資料で、自家細胞を「動物を用いて行う薬理試験や毒性試験等により得られる情報は極めて限定的」「培養皮膚等の全身を介する作用を期待しないものについては有効性の評価が比較的容易なものが多い」とし、各々の特徴を踏まえた規制が必要とした点については、一定に評価に値する。
- ◆しかし、医薬品や医療機器などの現在の薬事法上規制対象となっている製品と比べる場合、上記の特徴に加え需要に応じた個別加工であり、厳密な意味での均一性の保障が困難で、加工行為は、医師の個別判断により個別に加工を行うオーダーメイドといえる「役務行為」と考えられる。

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

議論の争点・当該検討会発足前夜の議論

規制改革会議と厚生労働省との議論
自家細胞を用いた医療の当該検討会が出来た流れ！

厚生労働省の主張	規制改革会議の主張
<p>■薬事法・（定義 第二条） 9 この法律で「生物由来製品」とは、人その他の生物（植物を除く。）に由来するものを原料又は材料として製造（小分けを含む。以下同じ。）をされる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。 ・・・等をもって自家細胞も薬事法対象である！</p> <p>■なおかつ反復製造する薬として判断されるため、製造販売承認等が必要である</p> <p>しかも、自家細胞の培養皮膚（J-TEC社）を薬事法下で承認済み！「医薬品」カテゴリーではなく「医療機器」カテゴリーで承認済み！（本来2施設60位例であるが）</p> <p>* 医療機関内で細胞培養が完結し、しかも治療が実施されるものであれば、医療法の下で問題なし。 しかし、従来外部に委託するのではあれば薬事法違反の恐れがあると指導が行われていたケースがあった！</p>	<p>■薬事法は、人=万人（不特定多数）に対する治療や処置を対象としており、属人上の一身專屬性（患者本人を特定し治療を行う）を有する自家細胞を用いた再生・細胞医療は現行の薬事法が想定していない！</p> <p>■反復製造するという文言のみが、薬事法対象という根拠では納得できず、薬においても医師の指示により患者を特定した調整（調剤）後の物は薬事対象外となる！</p> <p>■医薬品（合成化合物等）を不特定多数の人を対象に有効性や安全性を担保する仕組みと、自家細胞を用いた再生・細胞医療の有効性や安全性を担保する仕組みはおのずと違う！</p> <p>■再生・細胞医療における自家細胞培養は医療行為の一環であり、それを外部委託することは薬事法違反に当たらない（医療法枠内）！</p>

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

自家細胞の加工は医療プロセスの一部である

医薬品と自己由来加工細胞との対比

	医薬品・医療機器	自己由来加工細胞
製造（加工）指図者	企業	医師
対象者	不特定多数	患者自身のみ
材料の均一性	あり	なし（個体差・個体内差有）
製品（加工品）の均一性	あり	なし
所有権	企業 （売買対象になる）	患者自身 （売買の対象にならない）
流通性	あり	なし

自己由来加工細胞は、細胞医薬品＝医薬品&医療機器と
カテゴライズ・定義されるべきではない

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

この検討会が果たすべき役割を考える

制度設計の目標

安全性・科学性・有効性を十分に担保し、医療者・患者を守る
（事前審査至上主義から事後チェック重点化の行政への転換等）

高度かつ先進的な医療を素早く身近な医療にし、治療の選択肢を拡大する
志のある臨床家・研究者・科学者を徹底的に制度で支援する
（臨床研究から実地医療／実用化までの柔軟かつ迅速な制度の再設計等）

患者起点・普及促進・ベンチャー支援重視の制度を創る責任の一端を担う！

薬事法及び施行令、行政指導のあり方を再検証する
そもそも、薬事法の意図するところを確認し
自家細胞を用いた医療になじむ制度設計を行う

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

議論の末・閣議決定されたこと

提言1

第二に、医療機関が患者から採取した細胞について
別の医療機関において培養・加工を行った上で
患者の診療に用いることが現行の医療法の下で可能であること
及びその条件を明示し周知徹底すべきである。〈平成21年度措置〉

提言2

これに加え、再生・細胞医療にふさわしい制度を実現するため
自家細胞と他家細胞の違いや皮膚・角膜・軟骨・免疫細胞など
用途の違いを踏まえながら現行の法制度にとらわれることなく
臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする
最適な制度的枠組みについて、産学官の緊密な連携のもとに
検討する場を設け、結論を得るべきである。〈平成22年度結論〉

この後の閣議決定を受けて・・・

「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」が発足
厚労省の医政局及び医薬食品局合同の事務局体制で発足した！

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

この検討会が果たすべき役割は

本質的に内在している
現行薬事法の課題

自家細胞を用いる医療の
制度的な課題

デバイス&ドラッグラグそして実地医療ラグの解消
・臨床研究から治験への合理的な展開（データ活用等）
・治験期間の短縮、手続き簡素化、事前相談改善
・先進医療体系の柔軟かつ迅速な実施体制整備
……………等々

医療機関外の培養加工は現行薬事法か？
一般に流通しない物に製造販売承認が必要か？
従って、品目毎の承認のあり方は適切か？
医療機関は製造販売許可が要らない根拠は？
……………等々

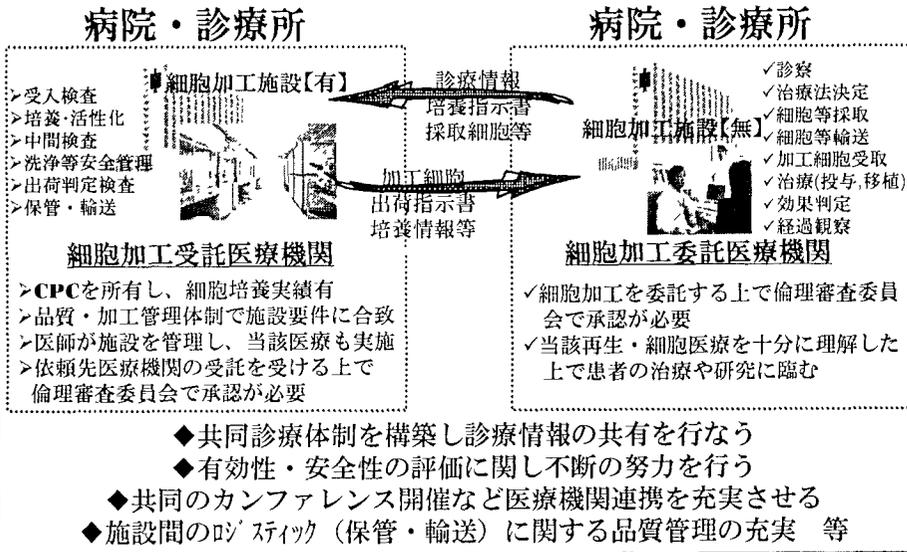
課題解決の方策を提示し実行を確認する

再生医療の制度的枠組み検討を機に、先進医療の更なる推進と
薬事行政のあり方やPMDAのあり方等を
抜本的に考える契機とすべきである！

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

前年度の委員会での結論 (医政発0330第2号 H22.3.20)

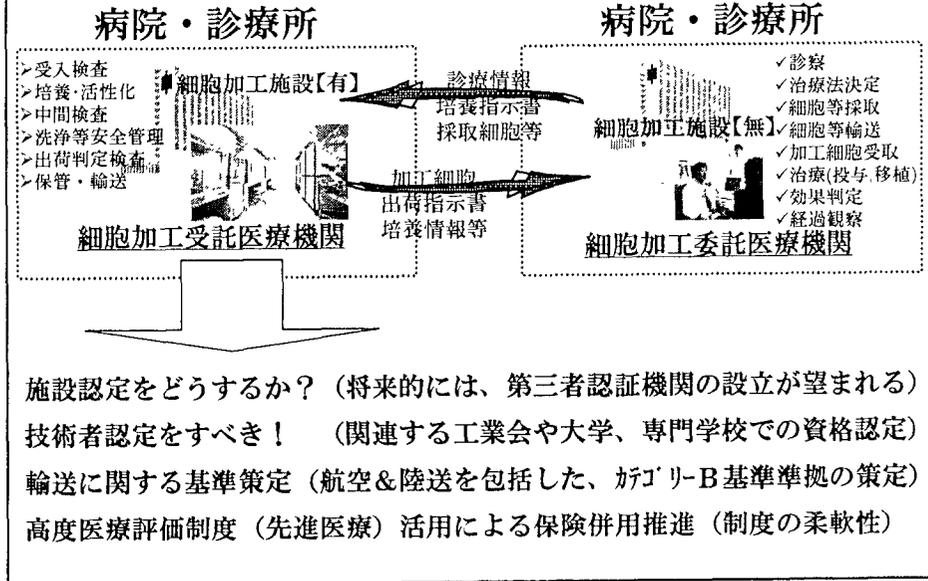
医療法の下で、医療機関同士の細胞培養の委託・受託が可能との確認がなされた！
地方自治法の規定による技術的助言として発出 (法的拘束力?)



Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

前年度の委員会での結論 (医政発0330第2号 H22.3.20)

本通知をより実質的かつ効果的に運用するための残された課題！



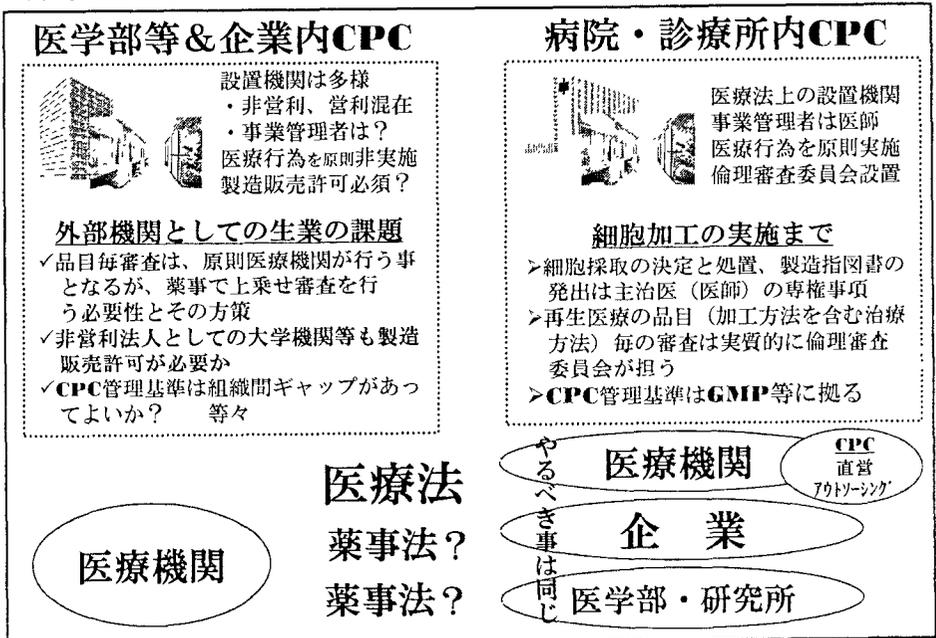
Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

自家細胞の加工委託の法的枠組みの整理をすると！

		法的枠組の整理	
外部機関	企業等	?	現行の 薬事法
	医療機関	現行の 医療法	
医療機関内	現行の 医療法		現行の 薬事法
	自家細胞		
培養場所			
細胞種別			

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

前年度の委員会での結論を踏まえて今年度は？



Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

前年度の委員会での結論を踏まえて今年度は？

医療法の枠内で考えると・・・

政令 8 業務に「再生・細胞加工」を加え 9 業務とする
新たに、再生・細胞加工業法を策定し施設認定する
(ハード、ソフト (運用) のガイドラインを策定する)

安全性・有効性を十分に担保し
研究促進・普及促進・ベンチャー支援・国際的優位を獲得するために！

薬事法の枠内で考えるならば・・・

医薬品・医療機器とは独立した新たなカテゴリーを創設し
臨床試験・第 1 層試験において、数例で安全性確認が出来たら
速やかに製造販売承認をし、加工プロセスを認可する制度とする
その後、事後チェックを十分に行う体制とする！
(1 対 1 の医療、個体差・固体内差も有しており、流通性が無いのだから)

ご参考：行政刷新会議 規制・制度改革の第一次報告

平成22年6月15日

規制・制度改革に関する分科会の第一次報告書が示された！

ライフイノベーションWGが医療問題を担当

厚生労働省が取り組む規制改革事項・対処方針が示され
当検討会に關係の深い課題は以下の通り

- ① 保険外併用療養の範囲拡大
- ② 再生医療の推進
- ③ ドラッグラグ、デバイスラグの更なる解消 等

行政刷新会議 規制・制度改革の第一次報告

具体的には下記の視点等を踏まえて検討を進めた！

- (1) 利用者 (需要サイド) の立場から見て、多様で質の高いサービス等の提供を妨げているような不合理な規制・制度はないか。
- (2) 事業者 (供給サイド) の立場から見て、新たな事業者の参入や、事業者の創意工夫の発揮を妨げているような不合理な規制・制度はないか。
- (3) 許認可や各種申請等に係わる諸手続等が、国民に過度な負担をかけたか、行政の無駄や非効率を生んでいるような不合理な規制・制度はないか。
- (4) 国民全体の利益に資さず、特定のステークホルダーの利益のために温存されている不合理な規制・制度はないか。

行政刷新会議 規制・制度改革の第一次報告

改革のための基本原則

- 第1に「サンセット原則」。一定年限が経過した規制・制度については、必ず継続や改革の要否等を検討するプロセスを経ることとする。
- 第2に「整合性 (合理性) 原則」。規制・制度は、特定の政策目的に対する政策手段という関係にあり、目的と手段の整合性、合理性が担保されていなければならない。
- 第3に「ネットベネフィット原則」。規制・制度にとどまらず、いかなる政策にもプラス面 (メリット) とマイナス面 (デメリット) が共存している。そうした観点から言えば、規制・制度のプラス面、マイナス面を総合的に評価し、ネットベネフィットが確保されるような内容でなければ、当該規制・制度は存続の合理性に欠ける蓋然性が高い。
- 第4に「国際標準原則」。各般の規制・制度について、国際標準的な規格や内容が明確に定まっているものに関しては、それに準拠することが必要である。もっとも、その場合でも、国内事情を十分に勘案することが前提となる。国際標準の名の下に特定のステークホルダーの利益に資する内容が規定されることもあることから、「整合性原則」や「ネットベネフィット原則」との平仄を図らなくてはならない。

2. ライフイノベーションWG

(1) WGにおける基本方針（検討の視点）

ライフイノベーション分野の規制・制度改革の検討にあたり、当ワーキンググループでは、安全・安心と国民の利便性の向上、その結果としての我が国経済の成長を両立させる観点から、今後の医療・介護の在り方として、以下の方向性を目指すべきと考える。個別の規制・制度の在り方に関しては、こうした大きな方向性の下に判断されるべきである。

○ 大胆なパラダイムシフトを促すべき

- ・ 供給者目線から消費者目線へ～患者・利用者の選択確保～
- ・ 中央集権から地域主権へ～地域の事情に合致した医療の推進～

・ 事前規制から事後チェック行政へ

○ 開かれた医療を実現すべき

- ・ 透明性の高い医療・介護へ
- ・ グローバリゼーションの促進
- ・ 個別化医療の推進

○ 産業としての競争力を強化し、付加価値を向上すべき

- ・ イノベーションによる国際競争力の強化
- ・ 事業者の創意工夫によるサービス提供
- ・ 協働・連携・自律による医療・介護の推進

規制改革事項①保険外併用療養の範囲拡大

対処方針

現在の先進医療制度よりも手続が柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討し、結論を得る。

具体的には、例えば、**再生医療等を含めた先進的な医療**や、我が国では未承認又は適応外の医薬品を用いるものの海外では標準的治療として認められている療法、或いは、他に代替治療の存在しない重篤な患者に対する治療中又は臨床研究中の療法の一部について、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行うこと等について検討する。

<平成22年度中に結論>

当該規制改革事項に対する分科会・WGの基本的考え方（抜粋）

- 患者主権の医療を推進するためには、患者が受けたい医療を受けられないという状況を可能な限り解消すべきであり、患者のニーズに応じて保険外併用療養費の給付対象を見直す必要がある。
- しかし、日進月歩で医療が高度化する中、患者の切実な要望に対し、すべての保険外併用療養を迅速かつ的確に当局が示すことには限界がある。
- そこで、一定の要件※1を満たす医療機関については、**事前規制から事後チェックへ転換し、実施する保険外併用療養の一部を届出制※2に変更すべきである。**

※1：対象となる医療機関の『一定の要件』は、「倫理審査委員会を設置している医療機関」を想定。なお、当該倫理審査委員会の要件は臨床試験の実施の基準に関する省令に定める治験審査委員会の要件等を参考とすることが考えられる。

※2：届出の範囲は、高度医療を含む評価療養と選定療養のうち直接的な医療技術、医薬品、機器に限定する（差額ベッド代や時間外診療、紹介状なしの初診料などは従来どおりとし当対象外）ことを想定。

- その際、患者に対して保険外の負担を求めることが一般化しないよう、例えば、以下の措置を設けることが考えられる。
 - ・ 届出には倫理審査委員会の承認を要するものとする
 - ・ 保険外併用療養に関しては、現行どおり必ず患者への情報提供を行い、同意書を取り付ける
 - ・ 届出によっても保険外併用療養を認められない事例を定め、モニタリングを強化して患者保護に努める

規制改革事項②再生医療の推進

対処方針

臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて引き続き検討し、結論を得る。

その際、**細胞治療・再生医療の特性を考慮しつつ、製品の開発や承認審査をいかに効率的に進めるか**という観点も視野に入れた検討を進める。

<平成22年度中に結論>

当該規制改革事項に対する分科会・WGの基本的考え方（抜粋）

- 細胞治療・再生医療の分野は、我が国の技術・知識が世界をリード出来得る分野であり、先端科学技術の進歩は、その恩恵を広く国民が享受できる可能性を秘めている。
 - しかし、実用化に向けては、医薬品か医療機器に対する従来の法制度を適用すること自体に問題があり、審査の迅速性に支障をきたす原因となっているとの指摘もある。
 - 現に、我が国での薬事承認事例は、未だに重度熱傷用の自家細胞培養表皮を「医療機器」として承認した1件のみであり、再生医療製品の承認状況では欧米に大きく遅れをとっている。[※1]
- ※1：平成22年4月20日の「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」資料によると、我が国以外で皮膚、軟骨で27品目の再生医療製品が承認済
- 厚生労働省においては、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」を設置し、再生医療にふさわしい制度を実現するため、現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、産学官の緊密な連携のもとに検討を進めているが、こうした状況を踏まえ、細胞治療・再生医療の特性を考慮した「医薬品」でも「医療機器」でもない第三のカテゴリーの創設についても視野に入れた検討を進めるべきである。

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

規制改革事項③ドラッグラグ、デバイスラグの更なる解消 対処方針

- 未承認医療機器に対する薬事法の適用範囲を明確化させることで臨床研究・治験を早期に実施する環境を整備する。具体的には、医師主導の臨床研究については、「臨床研究に用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用に関する考え方」（平成22年3月）が示されているが、開発メーカー等が未承認の医薬品又は医療機器を複数の医師に提供して行うような臨床研究については、薬事法の適用範囲を明確にするQ&Aを作成し、周知する。
＜平成22年度中措置＞
- ・ (独)医薬品医療機器総合機構（PMDA）については、その審査体制の強化が、我が国のドラッグラグ、デバイスラグを解消する方策の1つとして指摘されていることを踏まえ、事業仕分け結果（平成22年4月27日）に基づき、その在り方について議論を深め、迅速かつ質の高い審査体制を構築する観点からその審査機能を強化する。
＜平成22年度中に結論＞
 - ・ 薬事の承認審査にかかる手続きの見直しベンチャー等の薬事戦略相談の創設等を検討する。
＜平成22年度中に結論＞
 - ・ 他に代替治療の存在しない重篤な患者において、治験中の医薬品を一定の要件のもとで選択できるよう、コンパッション・ユース（人道的使用）の制度化について検討に着手する。
＜平成22年度検討開始＞

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

当該規制改革事項に対する分科会・WGの基本的考え方（抜粋）

- 革新的な技術を早期に利用できるように、産業政策の軸を医療・薬事行政の中で明確にし、安全対策とのバランスをとるべきであり、そうした考えの下、薬事行政全般を見直す必要がある。
- 具体的には、(独)医薬品医療機器総合機構（PMDA）が承認審査と救済制度を所管する状況を解消し、テクノロジーの審査機関として自立させ、かつ審査官の増員、薬系への偏重解消などバランスの取れた審査体制を構築し、審査能力を強化すべきである。
- 治験においては、迅速な審査に向け、承認審査にかかる手続きを見直し、確認審査の簡素化等を検討すべきである。
- 加えて、臨床研究と治験のシームレスな連携を可能とすべく、臨床研究で得られたデータを治験においても活用できるようにすべきである。
- また、国際共同治験等を引き続き推進するとともに、海外の治験データの活用拡大等についても検討すべきである。
- 一方で、治験を経て治療法として認められるまで目の前で苦しむ患者に最先端の治療を施せない現状をかんがみれば、欧米に見られるようなコンパッション・ユース（人道的使用）などの制度も検討する必要がある。

Copyright ©2010 国際医療福祉大学&順天堂大学M. Asonuma All right reserved

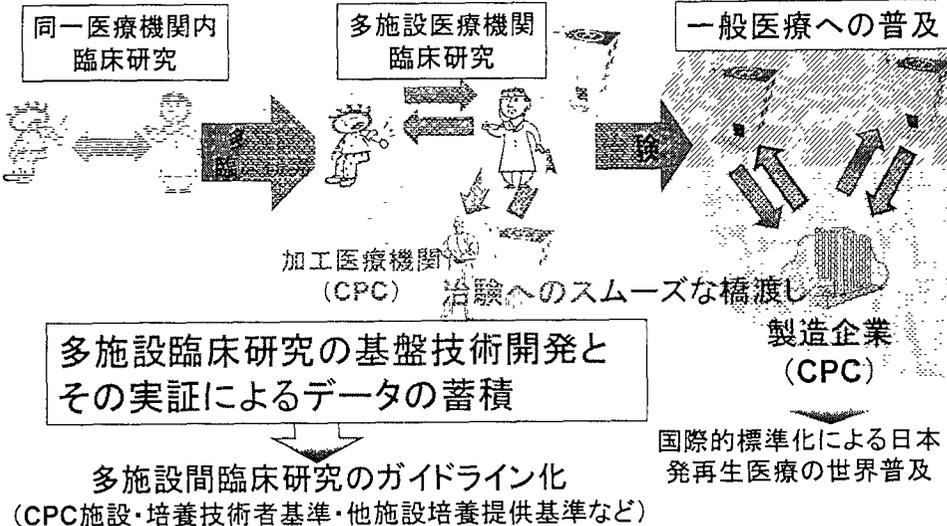
再生医療にかかる規制改革の要望と本会の取り組み

日本再生医療学会

平成20年10月28日

再生医療の普及における従来の制度的課題

臨床研究（ヒト幹細胞指針）から治験（薬事法）への連続性

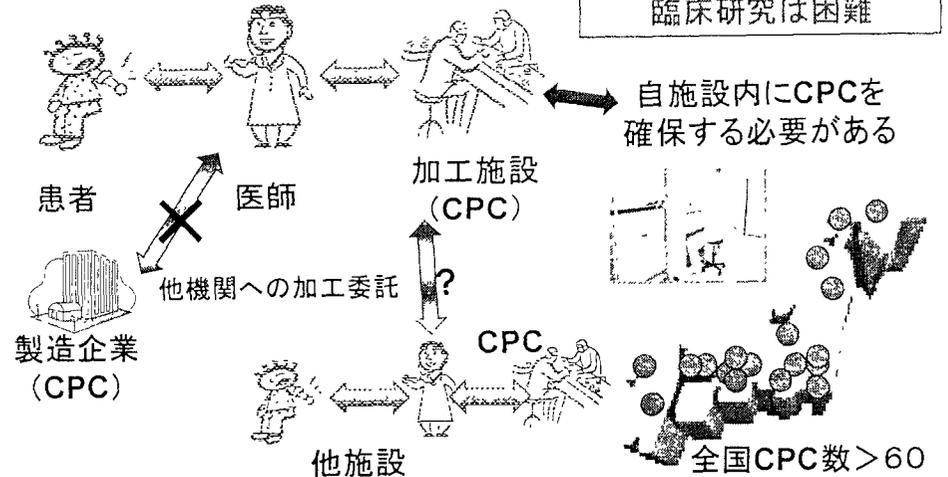


再生医療の普及における従来の制度的課題

臨床研究（ヒト幹細胞指針）から治験（薬事法）への連続性

同一医療機関内のみでの臨床研究

これまで多施設医療機関臨床研究は困難



再生医療の普及における従来の制度的課題

臨床研究（ヒト幹細胞指針）から治験（薬事法）への連続性

他施設への細胞供給の課題

- CPC施設の基準は？
- GMP準拠？ or GTP準拠？
- 培養技術者の基準は？
- 出荷基準や搬送法基準は？
- 国際化のための認定システム

行政側は、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」

「幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」

学会側は、「再生医療学会臨床研究ガイドライン委員会」等

で検討

本委員会の流れ

21年度

- 臨床研究の範囲(ヒト幹～ヒト幹以外の臨床研究、自由診療も含む)
- 医療機関同士の培養細胞の提供
- 薬事法以外のすべての臨床研究(ヒト幹～ヒト幹以外の臨床研究、自由診療も含む)についての規制(倫理審査と客観的評価等)

22年度

- 薬事法に関する臨床試験について

2. 臨床試験のあり方について

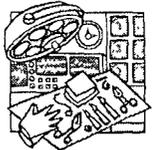
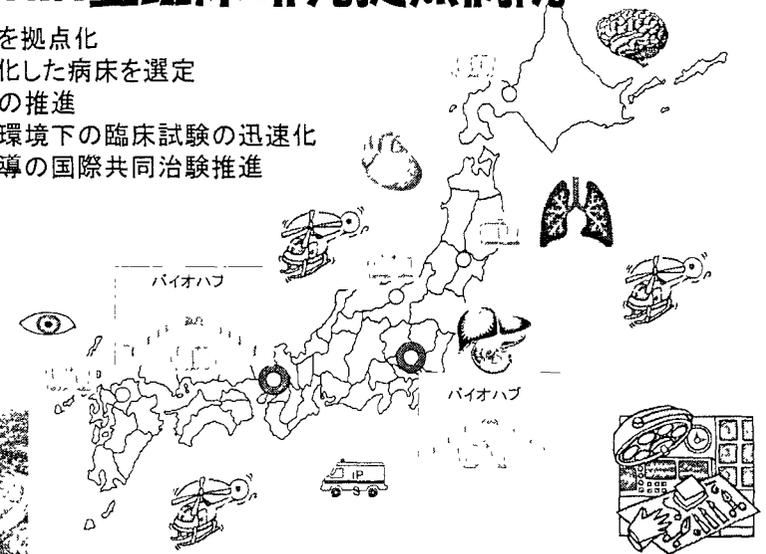
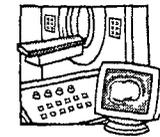
- 臨床試験審査のあり方において、対象疾患の重篤度を勘案し、安全性を前提に、有効性の画一的評価を避けて一定の効果が認められることを要件とする。
- さらに臨床試験の迅速な推進のために、保険外併用療法や高度医療制度の拡大、臨床試験ベッドの確保や研究費の臨床研究費への流用化等の対策が重要と思われる。

1. 再生医療の適応法令

- 『現行の法制度にとらわれることなく、臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、産学官の緊密な連携のもとに検討する場を設け、結論を得る』ことが重要である。
- 特に、国際協調と我が国の国際競争力確保の観点と臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする最適な制度的枠組みについて、臓器移植法との整合性を鑑み、引き続き細胞治療・再生医療の法制度・法整備のあり方を検討する。

NIH型臨床研究拠点病院

臨床試験病院を拠点化
臨床試験に特化した病床を選定
国際共同治験の推進
わが国の医療環境下の臨床試験の迅速化
日本発日本主導の国際共同治験推進



3. 審査体制の更なる強化について-1

- PMDAにおける先端医療技術に対する「技術育成」の視点を持った審査手法および審査体制の確立
- 細胞治療・再生医療製品についての承認システムの関連法令・通知、審査運用の見直し、例えば日本型HUD制度やコンパッショネート・ユース等の導入、いわゆる第3カテゴリーの導入等の検討。

日本版HUDは可能か？

- 対象例の少ない難治性/重篤疾患
- 日本では1000~2000人を対象
- 安全性確認を中心とした迅速審査
- 日本の医療環境を考慮する
- 同時に、可能な限り海外Dataも参考に
- 有効性&安全性は市販後も継続して調査
- 「日本発の技術を育てよう」の精神

HUDとコンパッショネートユース

- HUD (Humanitarian Use Device)は「人道的に使用される医療機器」承認制度。
- 対象患者が年間4000人以下の重篤な疾患に使用される医療機器で、他に変わる機器がなく、ベネフィットがリスクを上回ると判断される医療上必要性が十分に認められた医療機器。
- HUD類似制度が当局により認められると、申請データがかなり免除され(安全性データが中心であり、検証された有効性データが無くても可)、承認を受け臨床現場で使用できることとなる。
- コンパッショネートユースは極少数患者(2桁未満)を対象とした未承認薬剤の使用を認める制度

再生医療の治療対象は、まさにこのような重篤な患者さんを対象とした制度が適応されるべきである。

3. 審査体制の更なる強化について-2

- より迅速な審査が行われるよう、PMDAの再生医療分野の知識強化、特に生物系審査の強化等の人員の更なる確保も含めて審査体制の質量両面での強化を要望。
- 積極的な産官学の人事交流や教育事業、専門協議にかかるプール委員への人材の育成を学会と連携して推進する。

4. 学会としての取り組み-1

- 重症臓器不全、重篤な遺伝性疾患、難治性疾患(いわゆる難病)等の重篤な疾患群と、直接生命に影響しない領域の疾患等では安全性有効性の希求水準が大きく異なる。
- このような事実を踏まえ、学会として領域・疾患ごとの安全性・有効性に求められる水準を提言していく。

4. 学会としての取り組み-3

- 自家細胞臨床研究に当たって、医療機関同士の培養細胞の提供を可能にしていく場合、安全確保やQuality Controlのために培養施設や培養技術者の認定に関して当学会が積極的に役割を担い、将来、企業の利用も可能にしていく。

4. 学会としての取り組み-2

- 臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする審査の迅速化にむけた支援を積極的に行う。
- 当学会として、再生医療の普及に向けて、安全な細胞加工技術の確立、培養施設や培養技術者の教育や選定、予期せぬ事態への対応、患者への啓発(理解を促す方法)など適切な運用にかかる役割を積極的に担っていく。

4. 学会としての取り組み-4

- 自家体性幹細胞など、すでにある程度ノウハウが蓄積され、リスクの比較的低い幹細胞を用いた臨床研究については、ヒト幹細胞の審査も含めて学会が科学的評価を積極的に協力していくことも重要と考える。
- 学会では、治療後の評価を積極的に行うため各領域の治療効果に関するデータベースを構築し、Evidence based medicineを確立していく。

さらなる規制改革へ向けた提言

- 高度医療迅速推進
タイムラグをなくす、専門ポスト増員
- ヒト幹審査迅速推進
ヒト幹から治験へ合理的審査の流れを(ヒト幹にインセンティブを)
- PMDAの迅速審査
世界とのラグをなくす、ポスト増員、専門性の高い人材確保
- 臨床研究における保険外併用療法問題の解決
包括(DPC)診療を行なっている特定機能病院などでは、DPC内で臨床研究が行えるようにして、患者負担がなく医師のインセンティブにもなるようにすべき
- 臨床研究用ベッドの設置
NIHで行っている治験支援システム。医療法上のベッドとしてカウントしない臨床研究・治験のため入院する場合のベッドを設置。
- 臨床研究費用の確保
一般研究費の臨床研究費用への転用
臨床研究用人材の人件費

6

再生医療の問題点 ひと・もの・おかね

- 知財確保
- 人材育成・体制整備
- 法的規制
- ヒト幹～治験～産業化の連続性
- 研究開発費
- 臨床試験費用
- 補償・責任問題
- そしてグローバル戦略 国際競争力を

未来予想図

ヒト幹臨床試験から治験製品化への迅速移行

- GCPLレベルの臨床研究で確認申請不要に
- 医師主導治験の活用
- 日本版HUD的審査基準
- 全国の臨床試験ベッド活用
- 活発な産官学の人事交流/人材育成
- 承認審査の国際化
- 日本の技術を世界に

国際競争力の獲得にむけて

- 再生医療審査評価基準を国際標準とハーモナイズ
日米欧3極の1つとしてのプレゼンスの獲得
アジアではイニシアティブを！
- 規制パッケージの輸出
国際基準(評価・審査)をわが国が主導で
特にiPSでは先導的立場に！
- BioPoliticsの必要性
国際競争力獲得戦略を立案する人材育成
知財・規制・政策に精通した人材を！
- バイオ戦略のヘッドクォーター機構

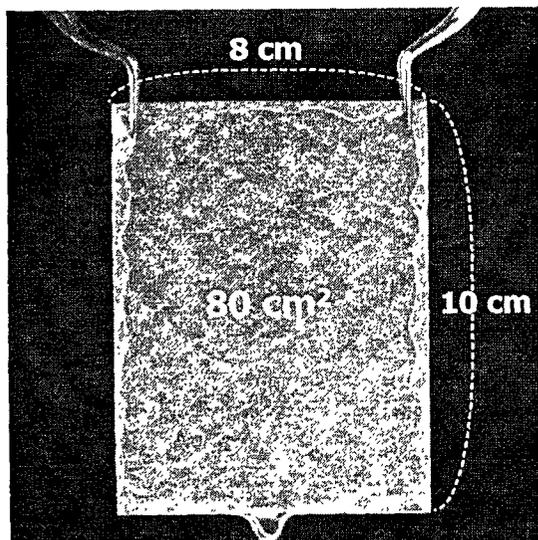
再生医療産業の光と影

- ❖ 再生医療に関しては、多くの施策が用意されているものの、その恩恵を国民・患者が享受できていない。しかし、まだチャンスはある。

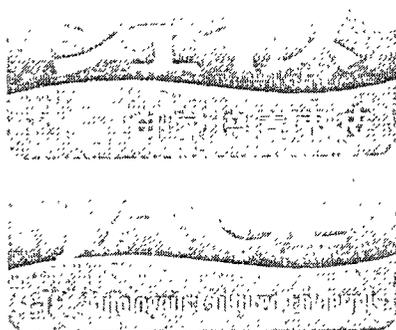
- 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」
- IPS細胞研究に対する重点的な施策
- 「最先端研究開発支援プログラム」1000億円
- 「先端医療開発特区(スーパー特区)」への追加補助
- 「再生医療実用化研究事業」世界の再生医療技術の1/3を日本発に!
- 「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」2年間
- 再生医療の実現化プロジェクト「再生医療の実現化ハイウェイ」
- 株式会社産業革新機構の設立
- 閣議決定「新成長戦略」ライフ・イノベーションによる健康大国戦略

- 承認・保険収載は1品目のみ
- ベンチャー企業は資金繰りに困窮
- 海外での上市製品も自家表皮、同種皮膚、自家軟骨のみ

日本第1号のヒト細胞組み込み再生医療製品



成人男性の体表面積 (約1.6m²) の0.5%に相当



[適応対象]
重症熱傷
 (深達性Ⅱ度+Ⅲ度 \geq 30%)

[保険償還価格]
306,000円/枚

再生医療の産業化 を実現するための提言



平成22年6月24日

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

代表取締役社長 小澤洋介

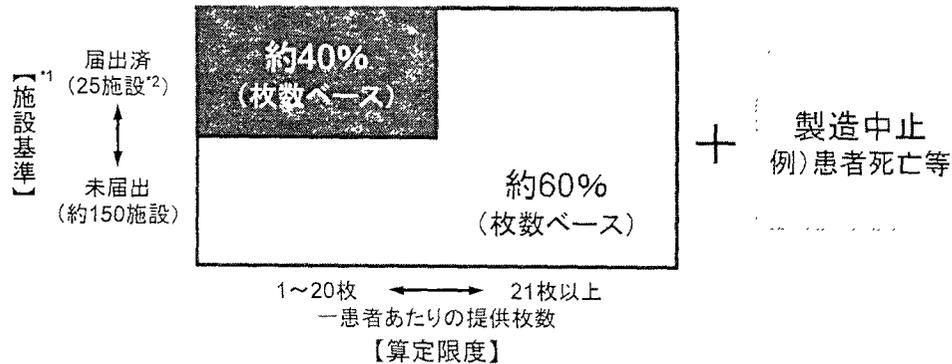
<http://www.jp-te.co.jp>

再生医療産業とJ-TEC

- ❖ 海外から日本の再生医療産業を評価すると、「日本はもったいない。研究機関にはシーズが沢山あるのに、承認品目はまだ1つしかない。一方で、これほど再生医療学会が盛況な国もない。」
- ❖ 我が国唯一の承認品目「自家培養表皮ジェイス」の売上高は、平成21年度:11億円(実績)、平成22年度:36億円(計画)である。当社の赤字は、年間10億円超。
- ❖ 医療法・医師法のもとで免疫細胞療法を提供する代表的な企業は、赤字である。例: (株)メディネット 平成22年09月期(計画): 売上31.9億円、経常利益2.1億円
テラ(株) 平成22年12月期(計画): 売上14.2億円、経常利益3.0億円
- ❖ 再生医療の同業者は、減少傾向にある。再生医療ベンチャーおよび創薬系バイオベンチャーの経営者の主たる仕事は、資金繰りになってしまった。それでも資金調達は難しい。主たる原因は、①VC業務縮小、②薬事審査の時間が読めないこと。
- ❖ 製造設備を持たないと、我が国では承認まで辿り着けないと考える。
- ❖ 当社創業(平成11年2月)からジェイスの保険収載(平成21年1月)まで10年を費やした。次期製品の自家培養軟骨は承認審査中であるが、広島大学・JST・当社が共同開発を始めてから既に10年3ヶ月が経過している。
- ❖ 時間がかかりすぎている。この状況が続くならば、薬事法のもとで事業化を進める企業はいなくなる。あるいは、海外での事業展開を考えざるを得ない。
- ❖ なぜ、大企業や外資ビッグファーマが日本市場に本格的に参入してこないのか。

ジェイスの出荷実績(H22/3期)

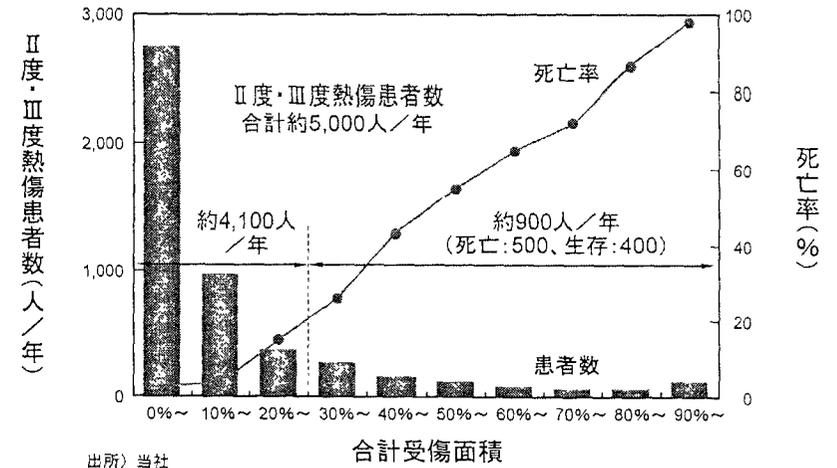
- ❖ 当社は保険償還基準に合致する注文を獲得するよう営業活動を展開したが、保険償還基準を満たさない条件でのジェイス出荷(人道的観点から当社負担による出荷)が多くを占めた。
- ❖ さらに、3週間の培養中に製造を中止したケースも想定以上に多かった。



*1 当該施設基準は、H21 1 1~H22 3 31のもの。H22 4 1から施設基準が改定された。
*2 平成22年3月31日時点。当社調べによる。

重症熱傷の定義

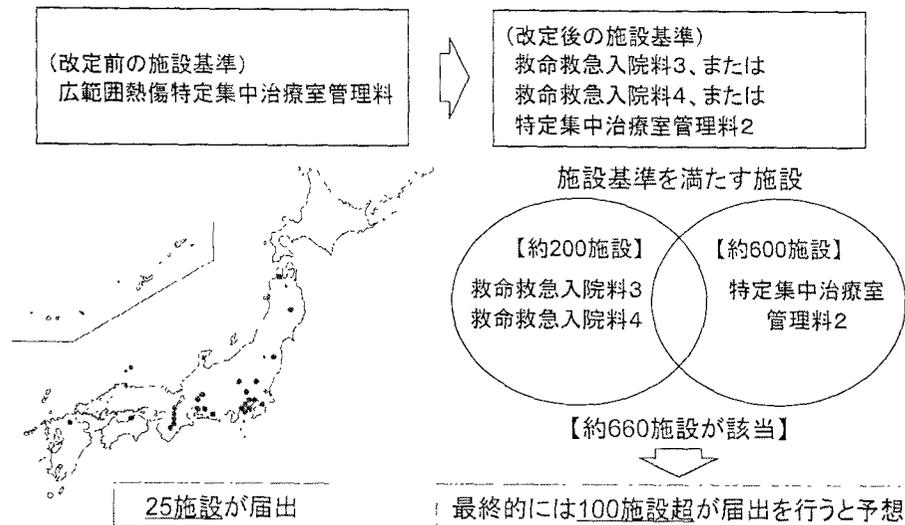
- ❖ ジェイスの適応対象は、「深達性Ⅱ度及びⅢ度熱傷創の合計受傷面積が体表面積の30%以上の患者」と定義された。当該患者群の術後死亡率は、50%を超える。



出所) 当社

診療報酬改定に伴う規制緩和

- ❖ 平成22年4月1日の診療報酬改定に伴い、ジェイスの施設基準が大幅に緩和された。



ジェイス事業展開上の条件

製造販売承認の条件

【適応対象】 深達性Ⅱ度+Ⅲ度 \geq 30%

- 1 本品の適応対象を適切に治療できる医療機関において、重症熱傷症例の治療に十分な知識・経験のある医師により、本品の有効性及び安全性を理解した上で用いられるよう、適切な措置を講じること。
- 2 治験症例が極めて限られていることから、本品の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告すること。
- 3 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関する情報を早期に収集し、その結果については定期的に報告すること。
- 4 製造販売後臨床試験及び使用成績調査の結果等については、迅速に公開するとともに、使用する医師、医療機関に対し適切に情報提供し、患者に対する情報提供資料にも適切に反映すること。
- 5 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられるマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、新たな取扱いの基準が定められるまでの間、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講じること。

保険算定に関する留意事項

【保険償還価格】 306,000円/枚

- ア 自家植皮のための患部面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷の場合であって、創閉鎖を目的として使用した場合に、一連につき20枚を限度として算定する。
- イ 深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。
- ウ 凍結保存皮膚を用いた皮膚移植術を行うことが可能であった、広範囲熱傷特定集中治療室管理料の施設基準の届出を行っている保険医療機関において実施すること。
- エ ヒト自家移植組織を使用した患者については、診療報酬請求に当たって、診療報酬明細書に症状詳細を添付する。

《注意》 当該留意事項は、H21 1 1~H22 3 31のもの。H22 4 1から留意事項ウが改定された。

再生医療の産業化を実現するための提言

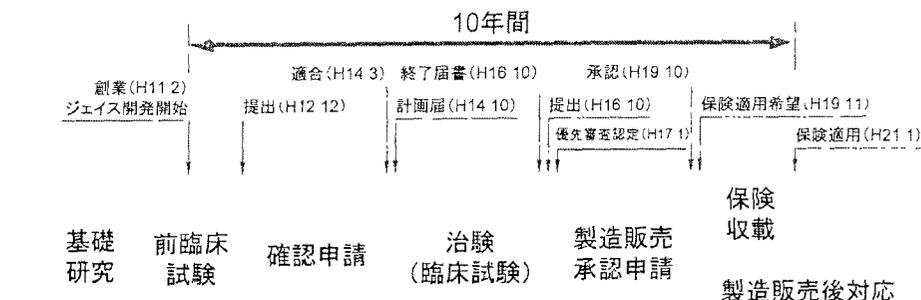
- ❖ 【提言1】第二Pmdaの設立を提案する。これは決して感情的なものではなく、前述の《方針1》と《方針2》に合致するものであると考える。現在当社の薬事案件は、Pmda生物系審査第二部で審査または調整が行われている。自家培養表皮ジェイスの製造販売後臨床試験のプロトコル策定、使用成績調査の年次調査報告、一変(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)審査、添付文書の改訂の助言、自家培養軟骨の承認審査、自家培養角膜上皮の確認申請審査、オーファン申請審査の補助等、広範かつ大きな負荷が生物系審査第二部にはかかっている。例えば、何か一つの案件で当該審査部との間でしこりを残した場合には、他の案件にも波及することは容易に想像ができる。新規市場創出のために企業側も競争の中で切磋琢磨し改善を重ねるように、(審査官を2倍にするのではなく)審査部門が2機関存在し競争することによってサービスの質と審査スピードが改善すると考える。競争は健全な成長の源泉である。
- ❖ 【提言2】産業化を実現するためには、適切な経済活動を伴うことが必須である。再生医療・細胞治療を薬事法のもとで取り組むことを前提にするならば、承認取得はゴールではなく保険収載までがパッケージであることを皆が認識し、それを担保しないと、誰も薬事法のもとではプレーしないと考える。

再生医療の産業化を実現するための提言

- ❖ 【提言3】再生医療・細胞治療に取り組む会社の企業理念や経営目標は、様々である。ぜひとも真面目に事業展開している企業経営者のナマの声を聞いていただきたい。

例) 大企業:	— 日本ケミカルリサーチ株式会社
	— テルモ株式会社
医師法で取り組む企業:	— 株式会社メディネット
	— テラ株式会社
海外での開発を先行する企業:	— 株式会社セルシード
撤退した企業:	— 株式会社メニコン
業界団体:	— 医療器材工業会再生医療部会

ジェイス上市までの軌跡、課題、論点の変遷



- 《薬事法》 — 創業に際し、自家培養表皮の供給は培養サービス事業として進めることで了解されていた、その後、確認申請制度が制定されたため、薬事法に従うよう指導があった。
- 《治験症例数》 — 従来の新薬審査には馴染まない自家細胞製品を治験することになった。この画期的な治験は、1~2症例で良いとのことであったが、当社は2施設2症例の治験を提案し実施した。その後、治験症例数が少ないことが、承認審査、保険協議で問題になった。保険協議中に、追加で数症例の熱傷患者にジェイスを適用しデータを取得したことにより保険収載された。
- 《革新的な製品》 — 優先審査の認定を受けたにもかかわらず、申請から承認まで3年を要した。追加症例データを取得したため、保険収載まで14ヶ月を要した。
- 《保険収載》 — 承認条件(30%以上の受傷面積)と保険算定の留意事項(算定限度20枚)の非整合。保険医療に地域格差が発生してしまった。(平成22年4月に改善) — 患者死亡による製造中止リスクは保険償還価格には反映されていない。 — 無償提供の是非。

再生医療の産業化を実現するための提言

- ❖ 梓組み検討会の成果物は、我が国の施策の上位方針を満たすものにしたい。《方針1》新成長戦略の目標「50兆円の新規市場創出」に再生医療が貢献する。《方針2》厚生労働省の目標「世界の再生医療技術の1/3を日本発に」を満たす。
- ❖ また、梓組み検討会の成果物として、新しい医療の選択肢として国民が再生医療を早期に享受できるシナリオを意図的に作ることも重要であると考えます。
- ❖ 一方で、国民・患者の利益を考えると、早期に再生医療を享受できることと併せて、安全な再生医療製品・技術が供給されることも肝要である。このためには、薬事法の承認、そして可能であるならば国民皆保険のもとで安心して再生医療を選択できることは、国益に繋がると考える。
- ❖ 当社は薬事法のもとで事業展開しているが、自家細胞製品は画一的ではなく、従来の医薬品・医療機器とは異なるため、既存の薬事法で評価することは無理がある(馴染まない)と考える。しかし、新法(再生医療法等)を待っている余裕はない。そこで、薬事法の中に新しい分類を創設したとしても、審査方法を見直さなければ事態は変わらないと考える。(補足)いわゆる「薬事法に馴染む、馴染まない」の議論は、改めて専門家が集まり具体的な問題点を整理する必要があると考える。

医薬品・医療機器の規制は何のため？

医薬品・医療機器の開発や使用に関する膨大な経験と、その時点の科学的知見に基づき、品質・有効性・安全性のセーフティーガードを維持しながら、開発を効率的に進めるための仕組み。

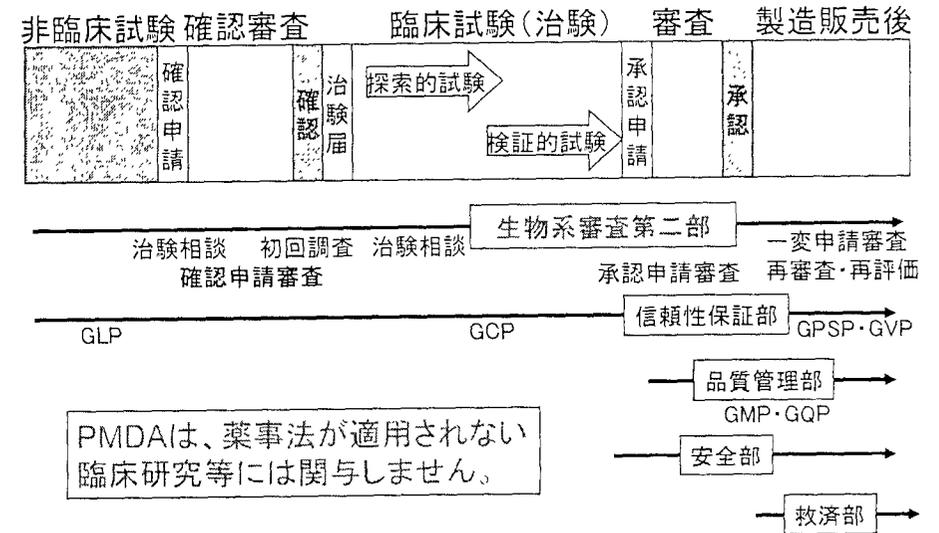
薬事法の目的

第一章(目的)第一条

この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

1

再生医療/細胞・組織加工製品の 開発・審査・製造販売後対応とPMDAの業務



再生医療/細胞・組織加工製品の確認申請

- 新規性が高いため使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しい。
- 生きたヒトや動物由来の細胞・組織を用い、加熱や溶媒処理、精製による病原体不活化・除去処理が期待できず感染リスクが懸念されるため、汚染されていない原材料の使用、製造工程での汚染防止等が不可欠。
- 培養工程での細胞の特性変化、形質転換の可能性のリスク。
- 副作用、不具合が発生した場合、医薬品での投与中止、医療機器での取りはずし等の対応が困難な場合が多い。

治験計画届を行う前に、被験者保護の観点から必要な製品の品質・安全性を確認する → 確認申請

確認申請の評価ポイント

- 品質
- 安全性
- 有効性
- 法令・通知への対応

↓
リスク・ベネフィット評価
期待されるベネフィットから見て
リスクは受け入れ可能か？

- 細胞・組織加工製品はバラエティーに富むため、特性に応じた評価が必要。
- チェックリスト的な対応は困難。
- 品質、非臨床(安全性)、非臨床(有効性)データに基づく評価が基本。

安全性の評価ポイントの例 ＝想定されるリスクの洗い出し

たとえば・・・

- 品質の恒常性
 - ➡ 原材料の品質、製造工程のバリデーション、品質管理試験
- 感染性物質の混入
 - ➡ 細菌、ウイルス、プリオンのリスクコントロール
- 不純物の混入
 - ➡ 原材料、製造工程、規格によるコントロール
- 副作用・不具合の可能性
 - ➡ 臨床研究、非臨床動物試験、*in vitro*試験、品質管理試験、類似品の使用実績など

有効性の評価ポイントの例 ＝期待されるベネフィット

たとえば

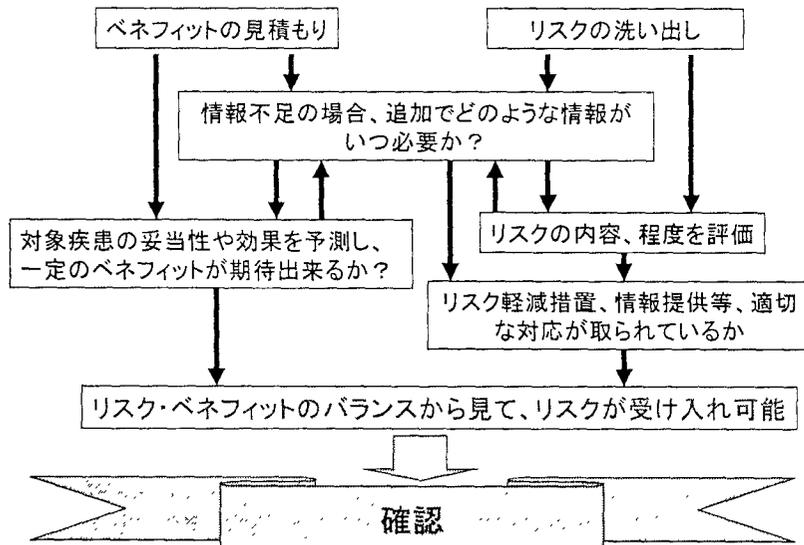
- 対象疾患の妥当性
- 効果の程度
- 効果の持続期間
- 移植細胞の局在性



動物試験データ、*in vitro*試験データ、臨床研究の実績、類似品の使用実績など

確認審査時のリスク・ベネフィット評価

提出された資料から、期待されるリスクとベネフィットを評価



確認された製品

製品	申請者	申請	確認(TC)	部会における論点
自己活性化樹状細胞 (前立腺癌)	キリン	H12.10.24	H13.10.30 (約12か月)	・細胞増殖率、サイトカイン、ヒツジ血清の添加等 ・安定性、無菌試験、ウイルス否定試験、取違え防止策
自己活性化樹状細胞 (多発性骨髄腫)	キリン	H12.10.24	H13.10.30 (約12か月)	・Ex vivoにおける抗原刺激の意義及び根拠 ・治験プロトコル(有効性・安全性の指標) ・インフォームドコンセント
自家培養表皮	J-TEC	H12.12.18	H14.3.26 (約15か月)	・製品の機能に関する項目の規格設定 ・表皮細胞の製造工程における遺伝的安定性 ・移植後の組織学的変化等の検討 ・マウスに対するアレルギー検査法等の検討
自家培養軟骨	J-TEC	H13.9.7	H16.2.19 (約29か月)	・無血清培地等を用いた培養方法の検討 ・残留ウシ血清アルブミン量の規格値への設定 ・適切な動物を用いた試験による有用性の検証
自家培養皮膚	BCS	H15.3.15	H20.1.22 (約58か月)	・治験時のウシ血清アルブミンに関する適切な情報収集の必要性 ・インフォームドコンセント(既存治療等情報提供)
自家骨格筋芽細胞	テルモ	H16.6.25	H18.4.28 (約22か月)	・特性解析方法の検討、作用機序の考察 ・細胞の腫瘍形成能の評価方法の検討 ・被験者への適切な情報提供(既存治療法等)
同種間葉系幹細胞	JCR	H16.6.25	H19.6.25 (約9か月)	・異所性組織形成又は腫瘍化等の発生の有無等を海外試験や治験においてモニターする必要性 ・JR-031の異所性組織形成の可能性の検討
他家培養角膜	アルブラスト	H20.3.28	H21.6.25 (約15か月)	・免疫抑制剤に関する情報収集 ・品質管理(バリア機能)の検討 ・インフォームドコンセント(NIH3T3の使用)

細胞組織利用医薬品等検討小委員会が審査 → 薬食審バイオテクノロジー部会で審議

PMDAで事前審査(専門協議で専門家の意見を確認) → 薬食審 生物由来技術部会で審議

再生医療実用化促進のための PMDAの対応状況

- 体制整備
→増員、研修、人事交流(連携大学院制度)
- 海外当局との連携促進
→国際的に通用する開発
 - ・幹部職員の常駐、審査担当者の派遣研修
 - ・Confidential Agreementに基づく非公開情報の交換
- 意見交換の促進
→PMDAシンポジウム 等

再生医療実用化促進のためのPMDAの 対応状況(意見交換の促進)

- 平成21年7月3日、8月20日「再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会」…再生医療/細胞・組織加工製品のガイドラインなどの考え方、治験や製造販売承認などの薬事法上の取扱いについて講習
- 平成21年10月9日「第4回 PMDA国際バイオリジクスシンポジウム」 主題:再生医療/細胞・組織加工製品の臨床評価…本邦及び欧州における再生医療/細胞・組織加工製品の臨床評価の考え方についての情報共有を目的に開催
- 平成22年6月28日「平成22年度 再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会」…再生医療/細胞・組織加工製品の薬事法下での開発についてケーススタディ形式等による分かりやすい講習を予定
- 平成22年8月26日「第5回 PMDA国際バイオリジクスシンポジウム」…再生医療/細胞・組織加工製品の実践的評価について国際的情報共有を目的に開催の予定