

はしがき

「再生医療の実用化のために思うこと」

今、熱い注目が「再生医療」に注がれている。その理由は、自己のもつ自然治癒力を高め、傷、病的部位を治していくという発想にある。再生誘導の起こるしくみをからだに与え、からだの失われた組織や臓器の再生修復が人の手で可能となれば、からだにやさしい治療法となる。これはまさに理想的な医療であり、患者にとって大きな福音となることには疑いがない。

再生医療を実現するための生体組織の再生誘導には二つのアプローチがある。一つは細胞を積極的に用いる細胞移植治療であり、もうひとつは、人工血管のような医療にすでに用いられている生体材料を利用して、細胞の増殖、分化を促し、生体組織の再生を誘導する方法である。後者は生体組織工学（ティッシュエンジニアリング）と呼ばれ、生体組織の再生を誘導するための細胞の局所環境（場）を作り与えるための医工学技術、方法論である。

近年の再生現象にかかわる基礎生物医学研究の進歩はめざましい。それにともない増殖、分化ポテンシャルの高い（幹）細胞の働き、再生誘導のしくみも次第に明らかとなり、これらの細胞の移植による再生誘導治療の臨床研究も始まっている。そこで、この細胞治療を広く実用化するためには、この分野を「業として」支える企業の参入を促すとともに、医師主導型臨床治験、細胞の規格化、および実用化に向けての関連法規制の整備が必要である。そこで、本研究会では、議論を散漫にさせないために細胞移植治療にテーマを絞り「再生医療に係わる研究成果の早期実用化を目指して」の必要事項の抽出を試みた。

再生医療の普及を現実のものとするためには、細胞移植のみに頼るのではなく、生体材料の利用が欠かせない。われわれのからだは、自己修復能力をもち、組織再生の場を人為的に与えるだけでも、あとは自ら細胞の再生誘導によって生体組織が再生修復していく場合も多いからである。細胞移植を行わず、生体材料だけを用いて、もともとからだの中にある細胞を元気づけ、生体組織の再生誘導を実現するのである。すでに、この生体組織工学技術に基づいた末梢神経、血管、骨、皮膚などの組織に関する再生誘導治療の臨床研究は始まっ

ている。この生体組織工学の早期実用化に対しても、企業の協力が必要不可欠である。細胞治療ではなく、生体材料を用いた再生誘導治療であれば、これまでの医療用の生体材料の延長線上であり、実用化へのハードルは低く、より身近な案件になると考える。わが国の材料関連の学術および企業の科学技術レベルは高く、さらに、企業の再生医療分野への興味もきわめて高い。今日、国の科学技術政策の中にも、「再生医療」という言葉が取り上げられ、さらに、内閣府の総合科学技術会議あるいは日本学術会議の中にも「再生医療を目指した生体材料（バイオマテリアル）」という keyword が加えられた。このように、官、学において「生体材料」の重要性、必要性が高まってきている。今こそ、材料、医薬、医用機器関連企業などの異業種間の垣根を越えた、再生医療を志向した大きな動きを始めるべき、民の絶好のチャンス到来である。

現在、再生医療の実現のために必要な要素が明らかになってきている。今こそ、これらの要素を真剣に考え、前に進むのか止めるのかを判断しなければ、再生医療は「ゆめ物語」に終わってしまう。再生医療は生物の発生、分化メカニズムの解明ではない。患者は新しい治療方法を待っている。

本研究会の提言で示した、医師主導型臨床試験の活用、細胞の規格化、および実用化に向けての関連法規制の整備についての要望を、ぜひとも今後の施策に反映していただけるよう願っている。

2006年2月

再生医療における品質保証等に関する研究会

座長 田畑泰彦

(京都大学再生医科学研究所教授)

要 約

医療は次世代の中核をなす産業となる。中でも、根本治療として期待される再生医療の普及は、社会のグランドデザインを根幹から変えるほどのインパクトを人々に与えることになるだろう。関西経済連合会(関経連) 産業・科学技術委員会は、再生医療の最前線で活躍する有識者を迎えて、「再生医療における品質保証等に関する研究会」を設け、約半年間の議論を通して、再生医療を産業化する上で障壁となる問題を掘り起こし解決の糸口を探った。本提言では、医療現場並びに産業界の視点から、再生医療を実現し普及させるに際して必要なガイドライン整備を提言する。以下、規制当局の方々に対して我々の要望を簡潔に記す。

1、再生医療に特化したガイドラインの整備

試験結果の相互利用に関する国際的なハーモナイゼーションを踏まえ、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4区分に当てはまらない再生医療に適したガイドラインを整備していただきたい。

2、医療行為の範疇としない被験物質(細胞)製造の許可 - 業としての製造委託制度の導入

現在医療行為の範疇で実施されている被験物質(細胞)の製造(培養)行為を業として認可し、専門の機関に製造委託することを可能にしていきたい。

3、被験物質(細胞)の製造環境(設備、機器等)及び品質保証に関する明確な指針の提示

製造された被験物質(細胞)及び製造環境の品質保証(特に規格・試験法)に関する明確な基準を示していただきたい。

4、医療施設外で製造(培養)された被験物質(細胞)運搬の許可

項目2と関連するが、製造された被験物質(細胞)を一般の治験薬と同様、医療機関へ運搬することを許可していただきたい。

5、確認申請時に要求される細胞移植治療法の有効性、有用性予測に関する具体的な評価基準制定

6、確認申請の審査期間の短縮および優先審査制度の導入

7、有料相談窓口の設置

【提 言】

再生医療に係わる研究成果の早期実用化を目指して

医師主導型治験を活用した産業化促進と納得性の高いガイドライン作りを

2006年2月

社団法人 関西経済連合会
産業・科学技術委員会
再生医療における品質保証等に関する研究会

序文

世界に類をみない超少子高齢社会の到来が医療のパラダイムを大きく変えた。延命を主たる目的とした医療は一定の役割を終え、健康を維持し、一人ひとりが豊かで価値ある人生を過ごす手段として新しい衣をまとい始めたのである。言い換えれば、生命を脅かす疾病から人々を守る社会基盤であった医療は、個々の QOL 向上実現に応える次世代産業として新たに社会に位置づけられたと言えよう。

QOL 向上のために新たな医療を求める先進的な人々や既存治療の及ばない難治性疾患に侵された患者の方々は、常に最先端医療技術の動向に目を凝らしており、ことに根治療法である再生医療に対して大きな期待をかけている。再生医療は患者個人の QOL 向上に寄与するのみならず、患者の社会復帰を促すことで社会への貢献が可能となる。また、医療経済学的な視点からも、ますます拡大する医療費を抑える効果を発揮すると期待されている。こうした再生医療の実用化・普及に対する社会の要請に応えるには産業化、すなわち企業の参入が必須である。関経連では、関西地区で京都大学、大阪大学、神戸大学を中心に形成されつつある世界有数の再生医療に取り組むクラスターの協力を得て、再生医療の早期普及を図るべく、産業化を促す基盤整備に努めている。

しかし、現実には、産業化の担い手である企業はまだ再生医療分野への本格的な参入をためらっている。従来、許認可制度を前提にビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業にとって、規制当局から明確な指針が示されていない再生医療ビジネスに関して事業性を計りかねているのが主たる理由であろう。ただ、このままでは、基礎研究レベル、特に細胞移植と医療材料を組み合わせた再生医療研究において日本は世界トップレベルにあるにもかかわらず、産業面では国際競争から脱落するのみならず、再生医療そのものが普及しないおそれがある。

このような懸念の一方で、医療現場では、臨床研究という名の下に再生医療に関する試みが日々行われている。われわれは産業化に消極的な企業よりも、むしろ再生医療の実践に挑む臨床現場の医師を支援し、間接的に企業の参画を促すことが産業化のスピードを速めると考えた。そのためには、医師主導型治験の活用を促し、かつ、製造行為を業として企業に委ねることによって、被験物質の安全性と品質を担保した上で実施することが大切であろう。その上で、医師が実証した安全性、有効性のデータを企業が継続的に利用できる環境を整えれば、企業は当該分野により参入しやすくなる。

本提言では、再生医療の中でも、特に被験物質の前臨床での安全性評価や品質保証が難しい細胞移植治療を取り上げ、企業が再生医療ビジネスに参画しやすい環境を整備する方策として、まず医師主導型治験を活用する必要性を説く。その上で、当該治験を実施する上で欠かせない被験物質(細胞)の品質保証に関してガイドラインのあるべき姿を提案する。

1、従来医療の限界と再生医療に対する期待

細胞治療とは、採取した細胞を培養、加工し、必要に応じて医療材料と組み合わせ、これを損傷または欠損した患部に注入することによって組織や臓器の機能を修復させる根治療法である。再生医療は多くの人の QOL を向上させるだけでなく、医療費を含めた社会保障費を抑える点からも早期実用化への期待が高まっている。

20 世紀の医療が果たした役割

20 世紀初頭には 40 歳代であった国民の平均寿命は 70 歳代にまで達した(図 1)。これには社会基盤の整備に加え、飛躍的な発展を遂げた医学研究に伴って発達した医療技術の果たした役割が大きい。

図1 日本人の平均寿命の推移

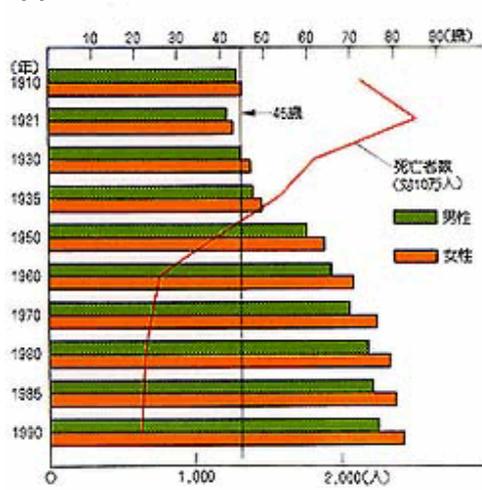
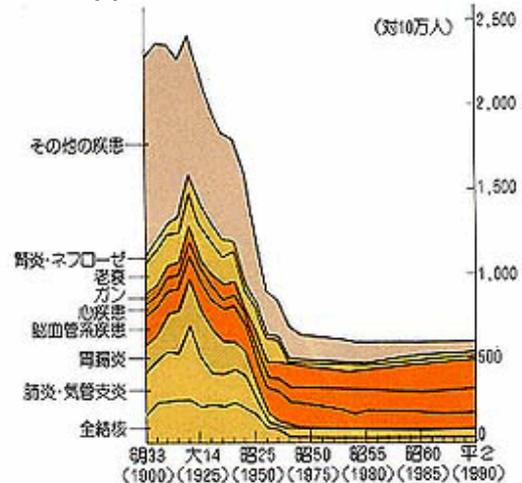


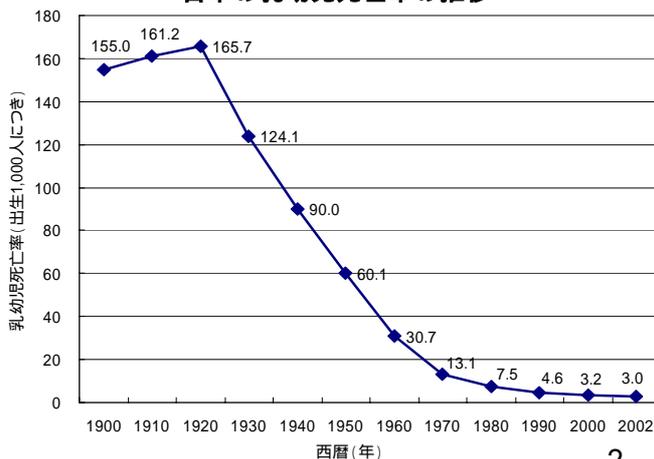
図2 疾病別死亡率の推移



(日本製薬工業協会 HP より抜粋)

衛生環境の改善による乳幼児死亡率の低下に加え、1940 年代以降、ペニシリンをはじめとした相次ぐ抗生物質の普及が肺炎、結核等の致死性感染症を劇的に減少させた(図 2、図 3)。また、がん手術等に適用される診断技術の進歩、外科的手術手法の確立が数多くの生命を救い、延命に貢献した。これら医療に関わる技術革新は、全国各地で進められた医療施設の整備と充実、貧富の差なくだれでも医療を受けられることを可能にした国民皆保険制度の確立に支えられ日本を長寿大国に導くことに成功した。

図3 日本の乳幼児死亡率の推移

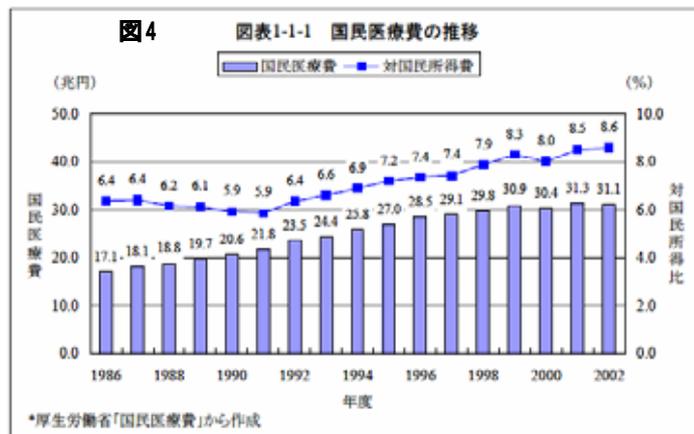


価値重視型人生を実現させる医療

高齢化社会を迎え多くの人々が長寿を享受できるようになった現在、人々の医療に対する期待は単なる延命ではなく、心身ともにより健やかな状態で自分らしく生活する価値重視型人生の実現へと移りつつある。患部切除の域を出ない外科的治療や対症療法

的な薬物治療では完治が見込めない患者の方々は、いわゆる QOL を向上させ、社会復帰を営むことができるまでに回復する治療法の開発を強く望んでいる。

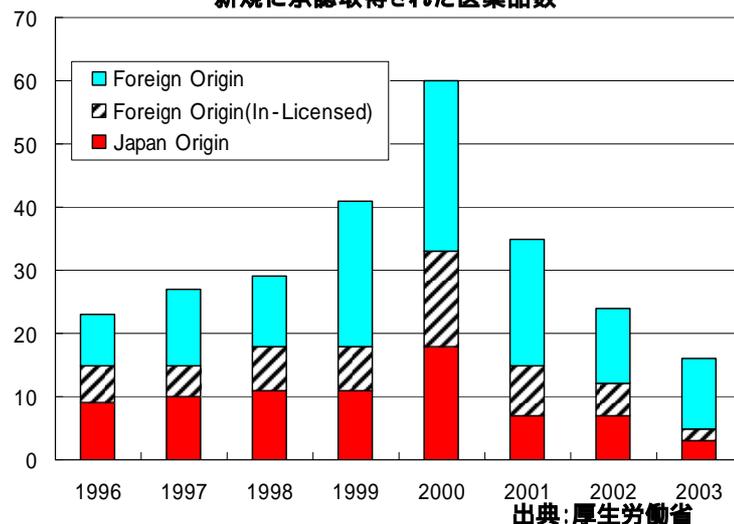
一方で、医療保険財政に目を転じれば、国民所得に占める国民医療費の割合は年々増加の一途をたどっており、この再建が大きな課題となっている(図4)。医療といえども経済合理性の枠外にあるものではなく、コストを抑えながら、患者の方々にとって最大の効果をもたらす対費用効果の高い治療法が開発が求められている。



再生医療がもたらすメリット

莫大な研究開発費が投資されながらも、新たに生み出される医薬品数は期待に反して年々減少している(図5)。外科的治療技術、医療機器、人工臓器などの進歩は近年目覚ましいものがあるが、患者の QOL 向上への期待を満たすものであるかは疑わしい。画期的な治療法としては、臓器移植が挙げられるが、ドナーの慢性的な不足やマッチングにかかわるリスク、移植後の拒絶反応への対処が問題である(ただし、他人の細胞を使用する他家移植の場合は拒絶反応についての十分な配慮が必要)。

図5 新規に承認取得された医薬品数

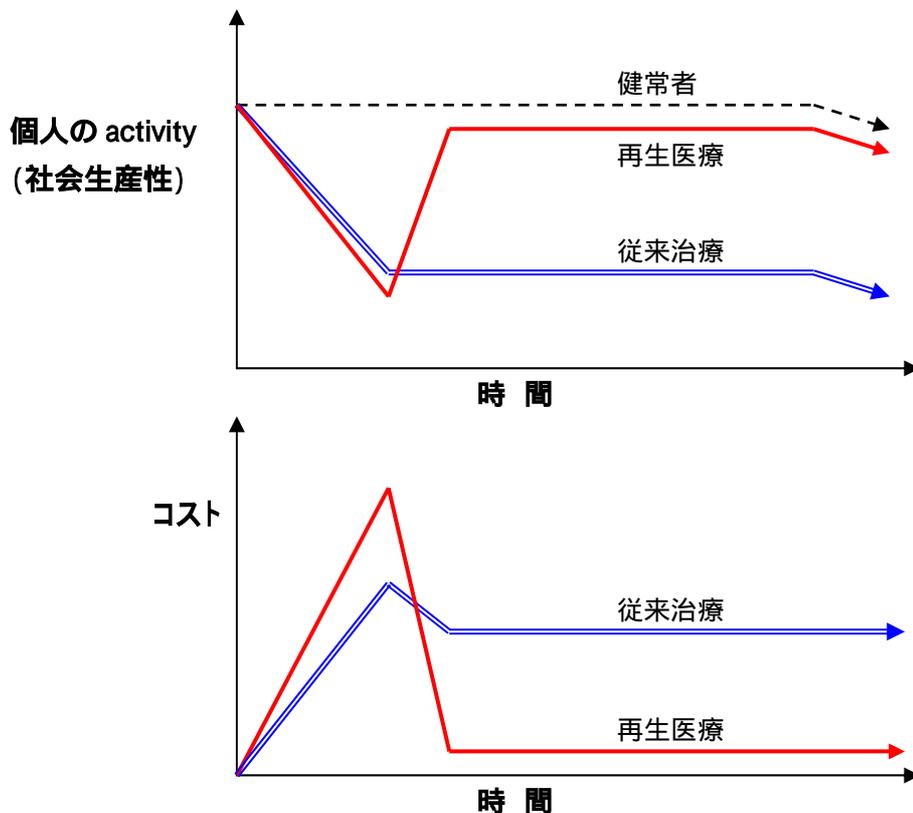


こうした点を踏まえた時、根治、復元を目標に掲げる再生医療への期待はとりわけ大きくなる。

再生医療は超少子高齢社会がはらむ問題を解決に導く唯一の医療技術であるといえる。根治療法によって、患者は健常人と遜色ない日常生活を送ることができ、社会生産性を向上させる。また、再生医療は、従来の対症療法に比べ当初要する治療費は高くつくとしても、短期間で治癒することができるため、結果的には医療費負担を大きく減らすことにつながる(図6)。現在の医療費を圧迫している一因として透析治療が挙げられる。再生医療を用いて治療すれば、腎臓の完全な再生は現時点では難しいとしても、腎機能の悪化は抑制するこ

とができる。このことによって慢性腎炎から透析に移行する患者数は大きく減少することが見込まれ、医療費負担を抑えることができるだろう。

図6 再生医療とコストイメージ



2、再生医療の産業化に向けた動き

再生医療ビジネスで一步先を進んでいる米国の状況を見た場合、再生医療産業の成長には目覚ましいものがある。この波は間違いなく日本に押し寄せ、日本市場も拡大すると予想される。再生医療産業は、健康を維持し価値ある豊かな生活を送りたいという人々の願いに応える究極のサービス産業であり、その担い手となるライフサイエンス関連企業は参入の機会をうかがっている。

産業化への期待

再生医療は皮膚、軟骨、骨、角膜、網膜、血管、心筋、神経や肝臓、腎臓にいたる様々な組織および臓器を治療の標的としている。企業は治療法を確立することで事業化を図るほかに、細胞加工や医療材料の提供をはじめとする製造プロセスの一部を業として担うことを視野に入れビジネスチャンスを探っている。

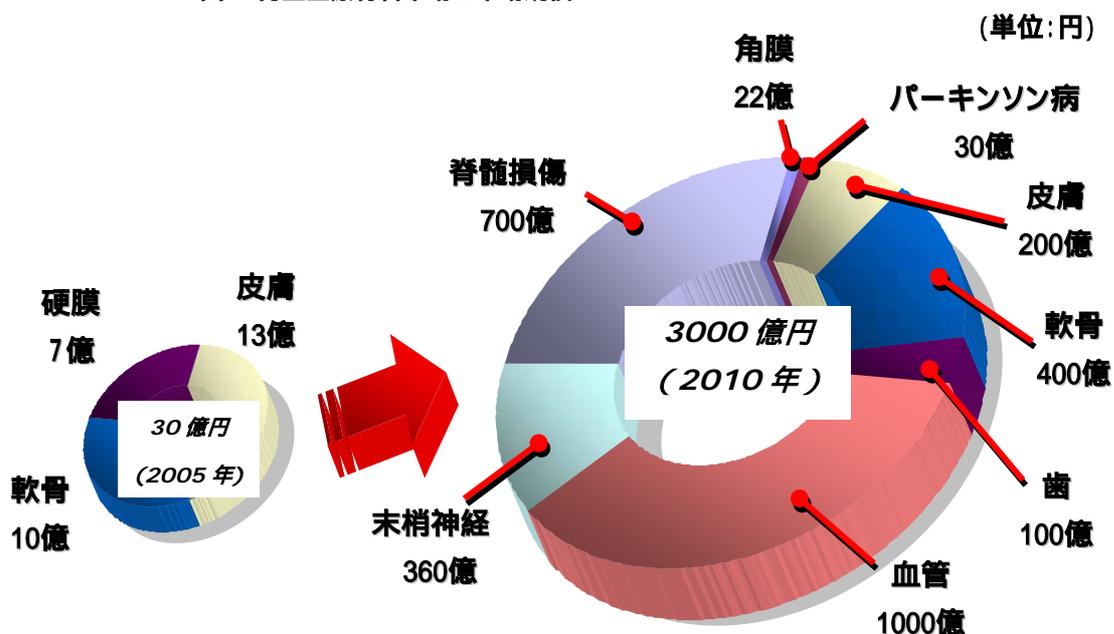
米国においては、他家移植の手法を中心に再生医療分野の産業化が進んでいる。特に関連企業は細胞培養装置開発などの周辺分野において特許を積極的に取得して、ビジネスを強力に推し進めており、細胞移植治療ビジネスにおいては世界をリードしている。FDAに承認された再生医療・組織工学製品の売上げは5千万ドルを超え(2002年)、今後の経

済効果が最も期待できる分野の一つである。米国 Pittsburgh Tissue Engineering Initiative の推計によれば、将来の世界市場規模は 1000 億ドルに達すると予測されている。

米国の動向を受けて、国内でも後れをとることなく 1999 年に省庁の枠を超えて将来の産業化が予測される分野について重点投資を行う「ミレニアムプロジェクト」が発表され、その一つに再生医療が選ばれた。日本における再生医療の現状は、細胞移植治療における基礎研究のレベルではひけをとらないものの、実際の臨床応用では米国に大きく水をあけられており、唯一血管分野のみで競合している状況である。一方、スキャフォールド、細胞増殖因子、DDS(ドラッグデリバリーシステム)などの組み合わせによる再生誘導治療においては、日本が基礎研究、実用化技術ともに世界のトップを走っている。細胞移植のみに頼った再生医療は現在、頭打ちの状況にあり、再生医療の普及にはこれら医療材料と組み合わせた手法が必要不可欠である。本提言では細胞移植治療のみを取り上げて議論を進めているが、産業化を考慮する場合には細胞のみならず材料分野との融合を考えた医師主導型治療の積極的な実施を促すべきであろう。

2002 年 12 月に政府の BT 戦略会議が策定したバイオテクノロジー戦略大綱によれば、バイオテクノロジー関連産業の市場は 2002 年の約 1.4 兆円から、2010 年には約 25 兆円規模にまで成長すると予測されている。特に、細胞と組織工学技術を組み合わせた治療分野では大いに産業化が期待されている。また、民間調査機関によれば再生医療材料市場は 2010 年には 3,000 億円規模に達すると見込まれている(図 7)。

図7 再生医療材料市場の市場規模



出典: 富士経済レポート

3、医師主導型治験の活用が再生医療の早期実用化を導く

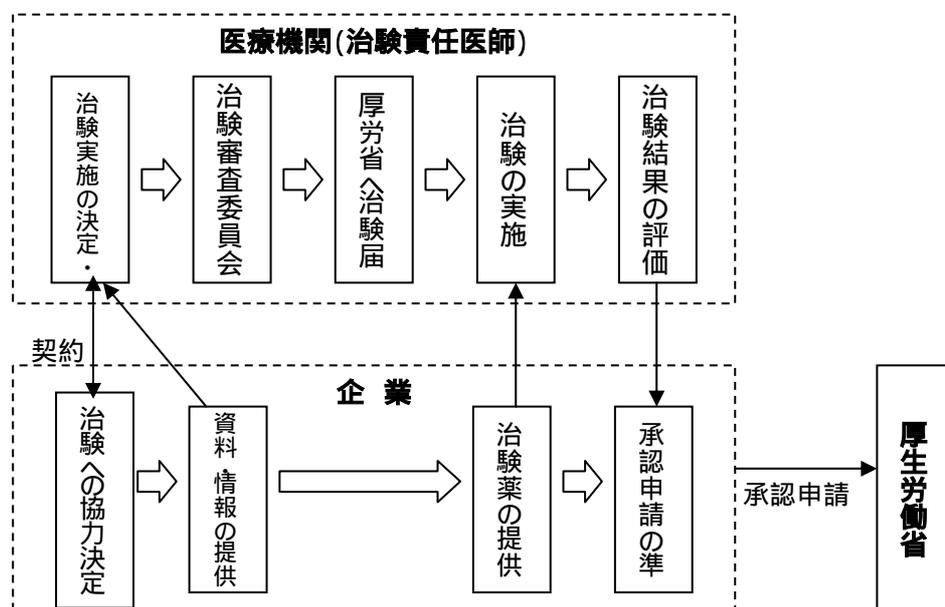
再生医療の産業化には大きな期待が寄せられているが、これまで薬事規制を前提にビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業は、いまだ明確な指針が提示されていない再生医療分野への参入をためらっている。一方、医療現場では医師による再生医療の実践が活発に行われており、この取り組みを支援することが再生医療を普及させる近道になると考える。その際、治療法の開発を、医師の裁量に委ねられる臨床研究としてではなく、専門家がチームとして関与し、被験物質の安全性や品質、並びに GCP 上の臨床試験の品質保証を担保する医師主導型治験(図8)として実施すべきである。医師が実証した信頼性のある治験データを、企業が製造・販売承認申請に活用できる形で引き継ぐ仕組みが整えば、企業の参入が促され、再生医療の普及に大いに弾みがつくことになる。

医師主導型治験の活用が産業化を促す

多くの医療機関で医師が臨床研究という名目で再生医療の治療法の開発に積極的に取り組んでいる。しかし、医師法の下で行なわれる臨床研究は、あらゆる作業が医師個人の能力に依存するため、被験物質の安全性や品質に対する取り組みが各医師の考え方によって個別ばらばらとなり、患者保護の観点から大きな問題をはらんでいる。さらに、医師が確立した治療法は、施設内及び施設間でのバリデーションが行われておらず標準化されないため、いつでも、どこでも、だれもがあまねく受けられる医療になることはない。いつまでも再生医療の実践を医師法下の臨床試験に委ねたままでは再生医療の普及はおぼつかず、この現状を打破するには、早急に産業化を推し進めなければならない。

医療現場で再生医療の実践が活発に行われている傍らで企業は再生医療ビジネスへの参入に躊躇しているという乖離を解決し、再生医療を早期実用化するためにはどうしたらよいか。われわれは、先般の改正薬事法(2003年7月施行)で制度化された医師主導型治験の活用に着目した。医師主導型治験は、新規性が高く治療対象が限定的である治療法を実用化する目的で設けられた仕組みであり、まさに再生医療の実用化を促す手段として規制当局が提示したといっても過言ではない。

図8 医師主導型治験の流れ



前述のように、医師法の下で優れた医師が開発した治療法を一般に普及するには、医師主導型治験に乗せて、その普遍性を示すことが必要である。そこで、医師主導型治験の活用を促すために、我々は薬事規制当局に対して、再生医療に関する適切なガイドラインと、被験物質の安全性と品質を担保する仕組みを整備することを要望する。このガイドラインに基づき、医師主導型治験のデータを企業の治験へと橋渡しする仕組みが整えば、信頼保証された試験成績が活用できるという意味で、企業のコスト負担及び開発リスクを軽減することになり、再生医療ビジネスへの企業の参入を大いに促すことになるであろう。

4、再生医療の治験を促進するに当たって必要なガイドラインの整備

許認可制度を基本にしてビジネスモデルを構築してきたライフサイエンス関連企業の参入を考える上でも、ガイドラインの整備は必須である。その際、ガイドラインの策定と合わせて、治験の環境整備を進めていく必要がある。

ガイドライン整備の動き

再生医療の技術的な進歩に対応して、厚生労働省はこれまで再生医療の安全性および品質に関していくつかのガイドラインを示してきた。1997年3月発令の「治験薬の製造管理及び品質管理基準並びに治験薬の製造施設の構造設備基準」(医薬発480号)では、従来の医薬品と同様、GMPに従った生産設備の整備と運用を求めている。また、1999年7月発令の「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」(医薬発906号)では、治験届を出す前に製品の品質及び安全性の確認を求める確認申請が義務付けられた。

再生医療の特殊性を踏まえた明確で客観的なガイドラインづくりを

しかし、現状のガイドラインは医薬品や医療機器に対する従来の規制を援用する形で示されたものであり、再生医療を対象に策定されたものではない。薬事法では、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4区分が示されているが、再生医療に供される細胞あるいは細胞と医療材料を組み合わせた製品がこの4つのいずれに分類されるのか判断が難しく、それ故、どの区分のガイドラインに従って安全性の担保や品質保証等を考えればよいのか判断に苦しむ場合が多い。再生医療は、医薬品や医療機器とは様々な点でその特性が異なり、かつ適用対象が多様な組織・臓器に及ぶため、安全性や有効性の基準を従来のガイドラインにそのまま求めることはできない。

また、細胞治療とひと口に言ってもその手法は多様であり、一概に一つのガイドラインの中に収めることは難しい。例えば今回のワーキンググループに参加いただいた国立循環器病センターの盛先生は、患者から採取した幹細胞を濃縮して患者に供しておられるし、また、近畿大学の磯貝先生は、患者から採取した耳軟骨細胞をスキャフォールドとともに培養し、形状を整えてから患者に戻すという手法に取り組んでおられる。前者は医療行為の一環として完結する手法であるが、後者は細胞を加工するという製造業の範疇にある作業を伴っている。

加えて言えば、再生医療の治験に関するガイドラインが未整備である限り、審査する側と審査される側の間に共通のルールが存在しないという問題が生じる。審査側、被審査側のいずれもが前提を共有できないまま、安全性や品質を担保する条件(規格・試験法)について議論を繰り返すことになり、確認申請の際に要する労力と費用の負担を増やす結果を招く。このことが治験の実施を阻んでいるといってもよい。再生医療産業を育成するには、細胞治療に供する細胞ならびに医療材料の安全性、品質保証に対する評価基準をまず示す必要がある。また、有害事象報告、データの信頼性保証等を含めた治験のプロセス全体として安全性と品質の保証体制を示すことが必要である。あわせて効率的な審査体制の基盤整備が求められる。

再生医療の治験に関するガイドラインの策定および治験の積極的な実施を促す環境整備について以下、要望を列挙する。

・再生医療のためのガイドラインを策定する

国際的に実施されている再生医療に関する試験結果の相互利用の点から国際ハーモナイゼーションを踏まえ、再生医療の治験に関して明確で客観性の高いガイドラインを明示することによって医師主導型治験を実施しやすい環境を作る。

・製造行為の範囲を明確化する

現在は、医療行為の範囲内で、臨床試験に供する細胞の培養が行なわれている。すなわち、医療機関内で細胞が培養され、これが臨床試験に供されている。しかしながら、すべての医療機関で高品質に管理された細胞培養施設があるとは言いがたい。細胞組織製品等の被験物質を扱う際、医療行為の範疇外の業としての製造行為を認めていただきたい。あわせて、医療行為と製造行為の境界を明確にしていきたい。専門家である企業(製造会社、品質分析試験会社)が業として製造委託を請け負えるようになれば、医師主導型治験の品質保証能力の向上につながるだけでなく、ベンチャー企業の参入を容易にし事業化のチャンスが広がるであろう。

・被験物質(細胞)及び製造環境(設備、機器等)の品質保証に関する基準の明確化

業としての製造行為を認めていただくことを前提に、被験物質(細胞)の製造工程において遵守すべき被験物質(細胞)及び製造環境の品質保証(規格・試験法)について明確な基準を示していただきたい。

・被験物質(細胞)の運搬を可能にする

上記項目に関連するが、細胞治療を普及させるためにも、一般の医薬品開発における治験薬の場合と同様に、専門の機関で製造(培養)された被験物質(細胞)を試験に供することを許可し、また、製造場所から医療機関へ被験物質(細胞)を運搬することを許可していただきたい。また、医療機関での被験物質の受入れ試験に関しても、規格・試験法

に関する基準を示していただきたい。

・**有効性、有用性の評価基準、方法を示すとともに、必要ならば経済合理性についても説明する項目を加える**

前例のない試みを行う再生医療においては、治療法の有効性、有用性を前臨床段階で明確に示すことは難しい。むしろ安全性を十分に担保することを治験実施可否判断の中心に置き評価していただきたい。あるいは、記述すべきならばどのように有効性、有用性を示せばよいか、その評価基準、方法を明示していただきたい。あわせて、費用対効果を踏まえた経済合理性の記述が必要ならば、その評価基準を明示していただきたい。

・**確認申請の審査を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査体制を強化する**

確認申請の審査要員が不足しているという現状をふまえ、大学や医療機関に所属する専門家を外部要員として認定し、必要に応じて審査に参加してもらうアドバイザー・ボードを活用することによって、人員不足を補い、より専門的な審査が行えるようにしていただきたい。特に最も大切な品質保証を考える場合には、臨床研究者よりも、むしろ医療材料の特性、安定性、品質等に関する知識が豊富でかつ医学にも精通する医療材料研究者が適任であると考えられる。

・**審査期間の明確化および優先審査制度を導入する**

審査のタイムスケジュールを明確にすれば、治験実施者は治療法の実用化の見通しが立てやすい。また、緊急を要すると判断される治療法の治験については優先的に審査する制度を設けていただきたい。

・**確認申請前に相談できる有料相談窓口を設置する**

確認申請の際に申請内容の不備がないかどうかを的確に助言、アドバイスできる有料相談窓口を設置することによって審査の迅速化を図っていただきたい。その際、再生医療の実践の多くが関西地域で実施されていることを考え、窓口を医薬基盤研究所に置くことを提案したい。

・**確認申請から承認申請の橋渡しを円滑に行えるよう枠組みを整える**

確認申請時と承認申請時では提出する添付資料が重複するケースが多いと予想される。承認申請の際に、確認申請時に加えてどのような添付資料が新たに必要かを示すことによって、審査の効率化につなげていただきたい。

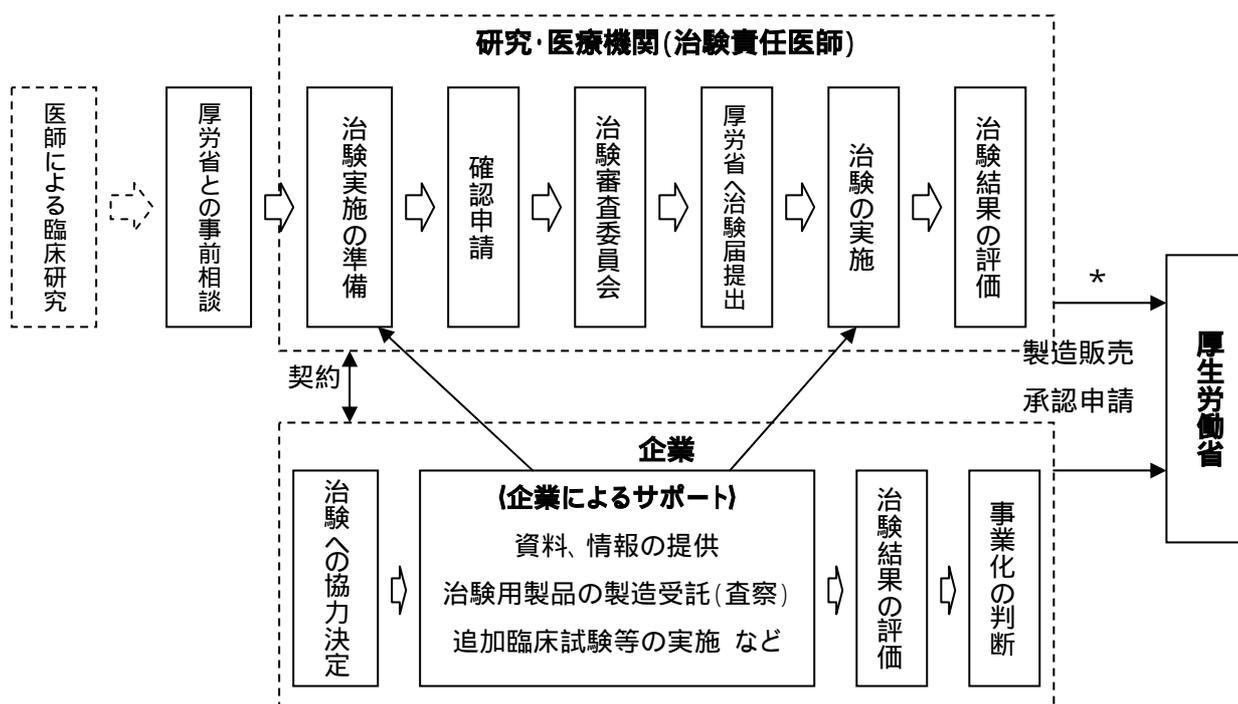
・**細胞製品を作製する施設、設備機器が満たすべき環境の評価方法を盛り込む**

業としての被験物質(細胞)の製造が認められれば、これを製造する施設や設備機器の GMP 適合査察が生じる。細胞製造(培養)作業に求められる環境(無菌環境等)の評価方法を明示していただきたい。

・行政、医師、企業、研究者らが参加する情報交換の場を設置する

規制当局が主催し、行政、医師、企業、研究者らが再生医療の実現ならびに普及を目的として実施される医師主導型治験に関して情報交換ができる場を設けていただきたい。情報を共有し関係者間の意思疎通を図ることができるのみならず行政指導の面からも有用であると考え(図9)。

図9 再生医療において考えられる医師主導治験



* 特定疾患を対象とする場合は、研究・医療機関からの承認申請もありうる。

5. 今回の提言について

関西地区は、ライフサイエンスに関する大学、研究機関、企業等が多数立地しており、再生医療の実用化に向けた様々な取り組みが進んでいるところである。

本研究会では、再生医療にかかわる先端科学技術が的確かつ科学的に評価され、より好ましい形で社会に還元されるためには産業化が欠かせないという考えを前提に、産業化に必要なガイドラインのあり方について議論を重ねてきた。特に、円滑に産業化を進めるためには医師主導型治験の活用を促すべきとの考えのもと、特に被験物質の安全性や品質を担保するためにどのような条件を満たすべきかについて時間を割いて意見交換をしてきた。

後掲の資料では、現在、医療や企業の現場で生じている問題と照らし合わせながら再生

医療のガイドラインのあるべき姿についてできる限り具体的に列挙した。

厚生労働省におかれては、今後のガイドラインの充実にあたって、本提言の内容を十分にくみ取っていただき、再生医療の早期普及への道筋をつけていただくことを希望する。

以 上

ガイドライン策定への提言

細胞組織製品を対象とした区分

細胞組織製品を対象とした区分を制定する、あるいは、判断を速やかに行う
製造工程に応じた指針

製造行為と医療行為の境界をはっきりさせ、薬事法で規制される行為を明確化し、
製造工程にあわせて、規制内容をわかりやすく示す

有効性・有用性の考え方等の記載

品質管理・安全性だけでなく、有効性・有用性についても具体的な考え方等を示す
開発の各段階へのフィッティング

治験前の確認から承認申請の流れに沿って、明解な必要資料を示す

審査の透明化

申請側、審査側とも使用するガイドライン類を作成する、相談体制を充実させる
科学水準への速やかな整合

変化の速い技術の革新にあわせ、新技術への対応を行う

新しい区分の制定

現在、薬事法には、医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品の4つの区分がある。このため、再生医療に用いられる細胞組織製品が、医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのかの検討を厚生労働省医薬食品安全局審査管理課または監視指導・麻薬対策課にお願いしたい。しかしながら、細胞組織製品は、多種多様であり、生理活性物質の分泌を期待する医薬品的な機能のものもあれば、整形用品として、生体の機能代行を期待する医療機器的なものもある。また、その両方が期待されるものもある。このため、医薬品なのか医療機器なのか、該当性の判断には、多くの資料が要求され、その結論までに非常に長い時間がかかっている。その間は、承認申請を行うことができない。

医薬品に該当するのか、医療機器に該当するのか、判断に時間を要するものの例を下記に示した。

- 自己血液由来成分と自己由来培養細胞の組み合わせ
- 移植用臍島とスキャホールドの組み合わせ
- 心筋シート
- 組織再生誘導能力を持つスキャホールド(足場材料)、細胞接着因子、あるいはこれらの活性ペプチドとの組み合わせ

また、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬 GMP)について」(薬発第 480 号 平成 9 年 3 月 31 日付厚生省薬務局長通知)においては、その対象は医薬品であり、細胞組織製品のうち、特に医療機器に近い性格の製品においては、対象になるのか疑義がある。なお、医療機器 GCP においては、提供される製品については細心の注意を払って製造することが記載されており、治験に用いられる製品には、高度の品質管理が求められることに変わりはない。

細胞組織製品については、その特殊性からみて、細胞組織製品としての規制が必要と考えられ、細胞組織製品といった 5 番目の区分を制定することが必要である。この結果、医薬品、医療機器のいずれかといった該当性の判断に要する時間を省略することができる。現在の医薬品医療機器総合機構における審査のシステムにおいて、このような製品は生物審査部が担当していることから、効率的な審査システムには、医薬品や医療機器と別に必要であることがすでに理解されていると思われる。審査システムと同じように、細胞組織製品を対象とする区分の制定が必要である。

あるいは、薬事法の大きな改正を伴わずに、細胞組織製品の開発を促すのであれば、現行の区分である、医薬品か医療機器かの該当性の判断が速やかに行われるように、タイムクロックを示すなど、細胞組織製品の開発のスケジュールに目安をつけることを可能にすることが必要である。その細胞組織製品の適用方法、製造方法に含まれるリスクを分類することによって、判断の基準を示すことも、一考に値すると思われる。

製造工程に応じた指針

「人または動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質および安全性確保について」(厚生省医薬安全局長通知医薬発第 1314 号 平成 12 年 12 月 26 日発)において、別添 2 として、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」が示されている。この第 2 章において、「細胞・組織の加工」の定義が示されている。下記に引用する。

一 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、遺伝子工学的改変、非細胞・組織成分とのハイブリッド化、カプセル化等を施すことをいう。

組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。

しかしながら、当該通知が発出されたのは平成 12 年であり、その後科学の進歩とともに、

上記の定義に照らしたとき、「加工」とみなされるかどうか判断に迷いの生じるケースが発生してきている。

また、産業化に向けて、製造の現場に立ったとき、第 1314 号において示されている、別添 1、「基本的考え方」や、別添 2「指針」がどう活用されるべきなのかがわかりにくい。例を挙げれば、製造と培養はなぜ区別されているのか、分化誘導はどこに収まるのかがわかりにくい。一般的には、細胞組織の製造工程については、下記のような工程が、連続し、時には省略され、繰り返される。従って、こうした「考え方」や「指針」といった文書においては、工程に結びつきやすい形で記載することが望まれる。

細胞組織を採ってくる

細胞組織を分ける

細胞組織を処理する

細胞組織を播く(播種)

細胞組織を増やす(増殖)

細胞組織を育てる(分化誘導)

細胞組織を観察する

細胞組織を移植に適した形状に加工する

細胞組織を出荷する

細胞組織を運ぶ

細胞組織を移植する

ヒトに移植された細胞組織の経過を診る

これらの細胞組織の製造工程のうち、初期の段階において、細胞組織を採取し、一時的な処理を行うところまでは、医療技術の範囲といえるかどうか、あるいは製造行為に相当するかどうか、判断がつきにくい。また、最後の段階において、ヒトに適用する段階でも、どこからが医療技術の範囲といえるのかわかりにくいと思われるものがある。

たとえば、下記のような膵臓移植のフローを考えると、高度な手技を行っている一方で、細胞移植を行っているのみという考え方もできる。これは、「加工」としないと考えるとよいだろうか。

< 膵臓移植の簡単なフロー >

生体または脳死または心停止ドナーより術技による膵臓組織取り出し

脂肪細胞等の除去

コラゲナーゼ溶液注入

専用消化装置で臍島細胞分離

COBE2991 cellprocessor などで純化

移植バックに封入(場合によっては短期間の培養)

点滴移植

このほかにも次のような例が考えられる。

- ・ 細胞の低温加工や凍結融解が繰り返される場合
- ・ 採血時点で細胞保存試薬を用いる場合や試薬を用いた細胞の分離(試薬吸着の可能性)、
- ・ 医療機器以外の装置や機器を用いた分離、細切
- ・ 微細パターン構造上に細胞を付着させ、骨格タンパク質とする

前述の「細胞・組織の加工」の定義において、細胞等に変性を起こす可能性がある工程(処理)を基準(時間、回数、濃度等)もなく、加工としない考えは不自然と思われ、目的などの明確化が必要と考える。また、こうした細胞組織の処理のほとんどは、無菌操作によるプロセスであり、無菌試験の結果判定の前に投与することになるが、これらのプロセスのうち、リスクの高いものについては製造行為であるとして、安全性の確保が必要ではないかと考える。

薬事法で規制されるべき、製造行為に相当する範疇についても、少なくとも、上述の工程の流れに添った形で、わかりやすく示し、それぞれの規制についても製造の現場に取り入れやすい記載が望まれる。

有効性・有用性の考え方等の記載

「細胞・組織を利用した医療用具または医薬品の品質および安全性の確保について」(医薬発第 906 号 医薬安全局長通知 平成 11 年)において、治験を依頼するものは、治験計画届を提出する前に、製品の品質および安全性の確認を求める「確認申請」を義務付けている。また、これを受けて医薬発第 1314 号が発出され、「基本的考え方」と「指針」が示されているところである。

いずれの通知においても、なるほど、細胞組織製品の品質および安全性の確保のために、試験すべきことなどが記載されているが、実際に「確認申請」を行うときには、感染症の

リスクを受け入れても、その治療を行うことに意義があることの説明を求められる。いわゆる、リスクベネフィットを論じる必要がある。医薬発第 1314 号における、基本的考え方の、第二 基本原則において、「細胞・組織利用医薬品等については、細胞・組織に由来する感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、他の治療薬や治療法と比較して有用性が同程度以上であるときに使用すること。」と記載されており、「品質及び安全性の確認申請」の時点で、有用性を示すことが肝要であることは明白である。

しかしながら、確認申請通知等においては、細胞組織製品の有効性（効力）や有用性（性能）の評価について、審査時点で要求される具体的な考え方や基準、方法などが不明であるのが現状である。現時点の科学水準でのリスクベネフィット分析によっても不明な点まで、考察が求められることがあり、再生医療という治療そのものが根本的に受け入れられない状況である。できるだけ具体的に、細胞組織製品の有効性や有用性の評価について、考え方や、方法を示す必要がある。

開発の各段階へのフィッティング

上記 2 つの通知をよく理解し、細胞組織製品の品質と安全性の確認申請にこぎつけ、治療に進んだとしても、次のハードルがある。すなわち、細胞組織製品の承認申請の時点である。その前のステップである確認申請時点で準備した資料を次にいかに活用するかがわかりにくく、改めて整理する必要がある。このため、産業化に必ず必要な承認申請への効率的な移行が行えない状況である。つまり、確認申請で必要とされるデータと、承認申請で必要とされるデータが、全く同じではなく、類似している部分も一部あるものの、用意すべきデータが煩雑で、活用しにくいものとなっているからである。

別な角度から検証すると、医薬品と医療機器では、承認申請において必要とされる添付資料の成り立ちが大きく異なるが、細胞・組織を利用した医療機器または医薬品の製品の品質および安全性の確認を求める確認申請において必要とされる資料類は共通である。つまり、確認申請時点で準備した資料を、その後の承認申請に繋げることが困難であることが、このことから明白である。

優れた再生医療の技術を実用化の段階に、速く進めるためには、研究開発の時点から、安全性と有効性、そして品質管理に対して配慮が必要である。このため、研究開発から市販後まで、細胞組織製品の各ステージに合わせたガイドライン類の策定が必要だが、次のステージに対してどのように移行し、どのように活用できるかを意識した内容にすることが肝要である。項目の統一や手引きの作成が望まれる。

審査の透明化

ガイドラインの策定は、審査側と研究開発から申請を行う側との共通認識の鍵となることは明白である。つまり、審査において参照されるガイドラインが公表されることにより、審査の透明化を図り、公平化を図ることができる。

さらに、米国のクリティカルパス導入に見る動きのように、ガイドラインの策定にあたり、産学官の連携を行うことにより、さらに考え方の共有を図ることが可能となる。そして、開発の各段階において、審査側と相談をする機会を設定し、より良い方向へ開発を導き、速やかな審査が行える環境を整備することが可能となる。現在のところ、治験相談の事前準備という形で、ある程度の「確認申請」に関する相談は可能であるが、細胞組織製品の開発の早い時期から、相談が可能となるよう、「細胞組織製品相談」といった専用のカテゴリの設定が必要である。

ガイドラインの策定や、相談システムにおいて、産学官がともに開発する姿勢が、審査の透明化につながり、ひいては、早期に革新的医療を国民に提供することの実現につながる。

科学水準への速やかな整合

上記のポイントにおいて、配慮された策定がなされたとしても、科学の進歩に従って改定されていかなければ、再生医療の産業化は進まない。第906号通知や第1314号通知においても「科学技術の進歩、細胞・組織の取扱いに関する社会情勢の変化等を勘案して、必要に応じて見直すこととする」とあるが、すでに、5年余りの日が経過している。

この5年間に、下記のような大きな進歩があり、新しく登場した技術については、早急に対応を行う必要がある。

この5年間で登場・進歩した技術

細胞採取・分離	培養・分化誘導	組織化・スキャホールド (足場材料)	治療	規制・その他
表面抗原マーカー・ 遺伝子多型 骨髄間葉系幹細胞 (MSC) 組織(成体)幹細胞 臍帯血利用	異種フィーダーセルから自家脂肪細胞への転換 自家幹細胞の利用研究	細胞シート 多孔質薄膜 ナノ構造細胞培養シート	幹細胞移植 免疫細胞治療 細胞増殖因子徐放化治療 再生誘導能を持つスキャホ	無菌試験の短縮(1から3日程度の試験法) ウイルス試験法の進歩 細胞品質評価法の確立

生体機能解析:メタ ボローム、システム バイオロジー 再生角膜 培養骨 培養歯 再生心筋パッチ	(分化・培養) 非動物由来 培地 新無血清培 地 細胞増殖・分 化因子		ールドによる 組織再生治療	CPC 利用の治療の 増加 感染症治療法の追加 遺伝情報解明 倫理指針
--	---	--	------------------	---

これに限らず、科学技術の進歩や社会情勢の変化等に勘案し、各種ガイドライン等において、新技術に対する対応は、速やかに行われなければ、進化の早い再生医療技術にはマッチしなくなってしまう。一方で、すでに確立した技術等に対しては、各種ガイドライン等はできるだけ保持することとし、改定に際して必要のない負担を開発者に強いることがないようにし、革新的技術による再生医療の促進に向けての注力が行われる環境とする必要がある。

以 上