

再生医療の産業化を実現するための提言

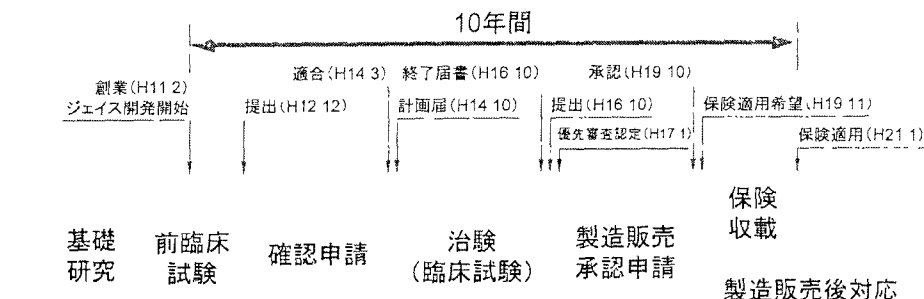
- ❖ 【提言1】第二Pmdaの設立を提案する。これは決して感情的なものではなく、前述の《方針1》と《方針2》に合致するものであると考える。現在当社の薬事案件は、Pmda生物系審査第二部で審査または調整が行われている。自家培養表皮ジェイスの製造販売後臨床試験のプロトコル策定、使用成績調査の年次調査報告、一変(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)審査、添付文書の改訂の助言、自家培養軟骨の承認審査、自家培養角膜上皮の確認申請審査、オーファン申請審査の補助等、広範かつ大きな負荷が生物系審査第二部にはかかっている。例えば、何か一つの案件で当該審査部との間でしこりを残した場合には、他の案件にも波及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。

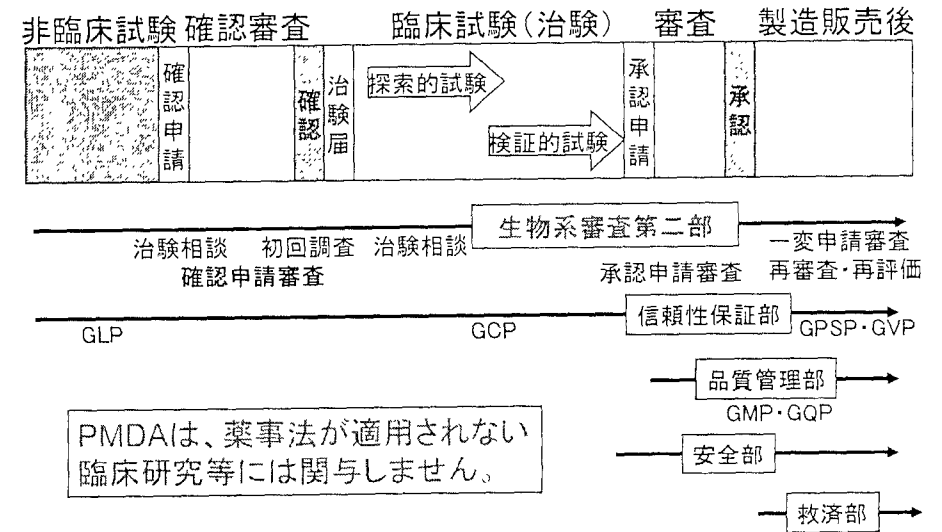
薬事法の目的

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

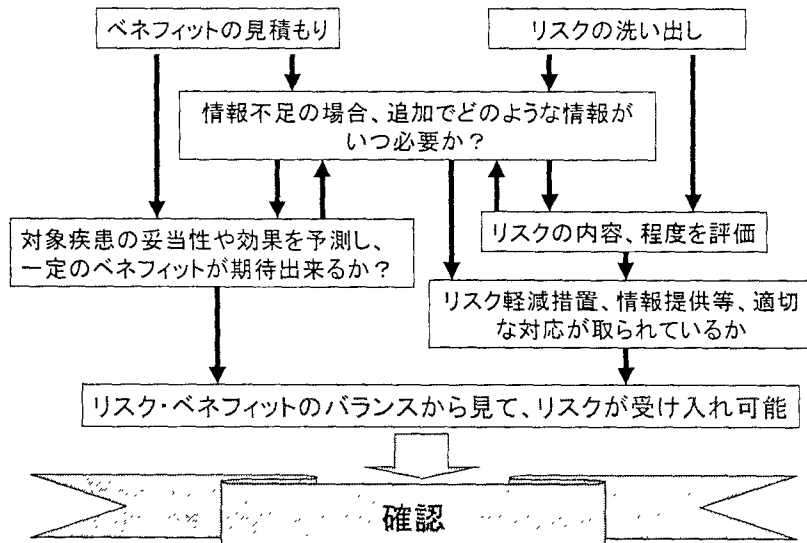
- 対象疾患の妥当性
- 効果の程度
- 効果の持続期間
- 移植細胞の局在性



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