

再生医療の市販後安全対策にかかる調査事業

最終報告書

(要約版)

株式会社三菱総合研究所

平成 25 年 3 月 29 日

## 目次

1. 調査目的と調査内容.....	3
(1) 調査目的.....	3
(2) 調査内容.....	5
2. 報告のサマリ.....	6
(1) 既存の患者登録システム概要.....	6
① システムの運営主体.....	6
② 患者登録の実施方法.....	8
③ データ収集・利活用事例.....	10
3. 既存の患者登録システム調査結果.....	14
(1) 患者登録システム調査対象一覧整理.....	14
(2) 患者登録システム調査結果概要.....	14
① 運営について.....	14
② 入力について.....	15
③ 利用について.....	15
4. 各国調査サマリ.....	17
(1) 米国ヒアリング結果概要.....	17
① 米国における臨床試験/市販後調査の概要.....	17
② 米国調査のサマリ.....	18
(2) 欧州ヒアリング結果概要.....	19
① 欧州における医療 IT/レジストリの概要.....	19
② 欧州調査のサマリ.....	20
(3) 韓国ヒアリング結果概要.....	21
① 韓国における臨床試験/市販後調査の概要.....	21
② 韓国調査のサマリ.....	22
5. 国内調査結果の概要.....	23
(1) インタビュー結果概要.....	23
(2) アンケート結果の概要.....	30
6. 再生医療分野の患者登録システムについての仮説.....	35
(1) 再生医療分野の患者登録システムの目的.....	35
(2) 既存の患者登録システムの実態と再生医療分野への示唆.....	35

# 1. 調査目的と調査内容

## (1) 調査目的

細胞・再生医療の開発・実用化は世界的に進みつつある。臨床研究<sup>1</sup>から先進医療・治験を経て実用化されるのみならず、既に様々な施設において広範な疾患を対象とした自由診療としての細胞・再生医療が実施されている。日本でも「医療イノベーション5カ年戦略」の推進、iPS細胞に関するノーベル賞受賞や、日本初の組織工学技術である細胞シートの開発等により、今後より一層、細胞・再生医療の開発・実用化が進むことは必然である。

一方で、細胞・再生医療は以下の点から安全性・有効性について従来の医薬品や医療機器以上に検討を行う必要がある。とりわけ、患者に対する長期的な影響についての検証は必須であると考えられる。

- ① 細胞・再生医療では細胞を利用することが一般的であり、それも自家細胞から他家細胞へ、また体性幹細胞からiPS細胞やES細胞へと、これまで人体に応用されたことが無い技術が、今後応用されていく可能性が高いこと。
- ② 製品の品質が不均一で、有効性を確認するためには多数の症例の収集が必要であるが、利用対象者が少ないため、臨床試験の実施が困難であり、販売後にも安全性・有効性の確認が必要であること。
- ③ これまでになかった新たな治療法であるため、医療機関の習熟度が低く、また産業が十分育成されていないため、主たる開発主体であるベンチャー企業では市販後の安全対策に十分対応できない恐れがあること。
- ④ 治療効果について十分に検証する体制が整わないことで、優れた治療効果を持つ治療法と、そうでない治療法が混然一体となり、再生医療全体の安全性・信頼性を左右する可能性があること。

以上より、再生医療製品の普及拡大を実現するためには、これまで医薬品等において企業主体で実施されてきた市販後調査のみならず、その範囲を拡大し、長期にわたる再生医療製品の安全性・有効性を調査する必要がある。これらは本来的には企業が実施すべき事項であるが、再生医療製品が上記の①-④の特性を持つこれまでになかった新しい分野であり、

---

<sup>1</sup> 本報告書内では臨床研究、臨床試験、治験という言葉についてそれぞれ、以下のように定義することとした。

臨床研究：研究目的で、医薬品、医療機器、また先進医療、保険適用の医療等での実用化を想定していないもの

臨床試験：医薬品、医療機器、また先進医療、保険適用の医療等での実用化を想定し、フェーズに分け必要症例数について実施しているもの

治験：臨床試験のうち、医薬品、医療機器に対し、薬事法に対応しているもの

企業のみでなく行政組織の支援や医療機関との連携が必須であることから、厚生労働省は「再生医療製品使用患者登録システム」の構築を行うことを決定している。

但し、公的な資金を投入するため費用対効果の観点に留意するとともに、狭義の製品安全性のみならず、再生医療の安全性・有効性の評価に資する長期に有益なシステム構築を行うことが必要である。

上記を踏まえ本調査では、再生医療製品の市販後安全対策及び使用患者登録システムのあり方の検討を行うにあたって、その検討材料となる再生医療製品に関する国内外の種々の実態・状況及び臨床試験から市販後治療にわたる安全対策のあり方を調査することを目的としている。

実際の調査では、特に以下の点を重視して実施した。

- 再生医療の先端的な地域のみならず、国レベルで優れた患者登録システム、市販後調査システムを持つ国を含めた 6 カ国を対象に海外調査を行い、そこから得られる示唆を分析し、今後の方向性検討に生かした。
- 国内の医療機関・企業の取り組みの現状や今後の方向性を、インタビュー/アンケートにより明確化した。さらに、既存の再生医療製品を扱うプレーヤーだけではなく、医師法の範囲内での細胞療法や既に確立している製品・疾患における優れた国内のレジストリについても対象に含めた。
- 具体的な議論とシステム開発に本調査をつなげるべく、次年度以降に必要な「再生医療製品使用患者登録システムに求められる基本的な機能とデータ項目」についての検討を実施した。

## (2) 調査内容

### ① 調査対象と内容（国内外）

- ・再生医療分野の事業化、開発企業  
再生医療製品の市販後調査、使用患者等のデータベース作成、システム構築の状況、現状の課題、今後のあるべき姿、行政支援への要望等を明らかにした。
- ・再生医療を実施する医療機関  
臨床研究、治験、市販後調査の実施状況とデータベース作成、システム構築、現状の課題、今後のあるべき姿、行政支援への要望等を明らかにした。
- ・再生医療、埋め込み医療機器等のレジストリ  
患者・疾患レジストリ、医療機器レジストリ等の概要、経緯、仕組み等を明らかにし、患者登録や市販後調査のあり方を参考にした。
- ・有識者・研究機関、規制当局等  
あるべき市販後調査の姿、患者レジストリや臨床研究、治験との関係、それを実現する規制の枠組、現状の課題、今後の方向性等を明らかにした。

### ② 調査方法と対象数

- ・国内インタビュー（上記の調査対象別）  
33件（企業9件、医療機関・医師・学会17件、規制当局2件、レジストリ5件、重複を含む）
- ・海外インタビュー（米国、欧州、韓国）  
19件（米国7件、欧州6件、韓国6件）
- ・メールによるアンケート（国内、海外、上記調査対象別）  
国内11件（企業4件、医療機関7件）  
海外1件（企業）

## 2. 報告のサマリ

### (1) 既存の患者登録システム概要

#### ① システムの運営主体

特定分野の製品を使用する患者や、特定の疾患を罹患する患者を登録し、さらに使用した製品の安全性や治療効果を記録することは、特定の製品や疾患、手術ごとに現在でも一部で実施されている。これらの取組又はシステムは、どのような目的を持って、どのような機関が主体となって実施するかによって、内容、データの活用範囲、資金源などが大きく異なり、本項ではこれらシステムの運営や目的の概要について記載する。尚、本報告書で言及している「患者登録システム」は患者からのデータ収集の仕組みの全体像を指し、必ずしも Web 等を活用した電子的なシステムに限らない。

市販後に実施される最も一般的な医薬品・医療機器の情報収集と評価は、製薬企業や医療機器メーカーが主体となって実施する市販後調査である。これら市販後調査では、製薬企業や医療機器メーカーが製品の販売前から、市販後に実施すべき調査を規制当局と相談した上で、それに従い実施している。製薬企業や医療機器メーカーは、製品が上市された後に、自社で、あるいは CRO 等も活用しながら医師の協力の下で調査を実施する。新規に市販される医薬品・医療機器の多くで何らかの市販後調査が実施されており、医師への直接訪問や電子的な情報システムを活用しつつ、情報収集、品質管理、分析を行い当局への報告を行う。

また、特定分野の製品を頻繁に使用する医師の所属する学会が主体となり、当該製品を販売する企業や規制当局と協力しつつ製品の市販後のデータ収集、評価の仕組みを構築する場合もある。米国の INTERMACS や日本の J-MACS などがこれに該当し、学会の指導の下、植込型補助人工心臓を使用した治療を実施した医師がデータを登録し、その内容を学会、企業、医療機関、規制当局が共有できる仕組みを構築している。

さらに、国として患者登録システムを直接構築、あるいは追跡を義務付ける法制度を整備することによって、製品が使用された後のデータを収集する場合がある。特に欧州ではこのような国を主体としたレジストリの構築が盛んに行われており、個別のレジストリを構築してデータを分析するだけでなく、それらのレジストリ間での情報共有や臨床試験の患者募集にも活用している。また、個人に紐づいた社会保障 ID を活用することで、効率的なレジストリ間のデータ共有や、電子カルテなどの日常的な診療記録とレジストリのデータをリンクさせるなどの取組を行っている。

その他にも、通常の診療情報とは別に、病院ごとに特定の製品を用いた患者のデータを蓄積している場合も存在するが、個別医院においての利用に限られ、成果も対外的には発表されていないのが現状である。

実施主体による患者登録、市販後調査等の概要整理

	病院	企業	学会・研究機関	国・自治体
実施目的	個々の病院における治療のフォローアップ	承認後に課される市販後調査に則った製品の安全性・有効性の検証	特定の機器、手術、疾患ごとの患者の登録や治療成績の分析	特定の機器、手術、疾患ごとの患者の登録や治療成績の分析
分析の単位	個別製品、個別治療ごと	個別製品ごと	特定分野の製品、あるいは特定の疾患ごと	特定分野の製品、あるいは特定の疾患ごと
実施内容の決定者	病院	企業、規制当局の話し合い	学会、研究機関	規制当局、学会、研究機関、病院、システムベンダー
データ利用可能者	病院	企業、規制当局	学会、研究機関、規制当局	学会、研究機関、企業、規制当局、患者・国民
資金の出し手	病院	企業	企業、規制当局、学会	国、自治体、病院
公開の範囲	行わない (研究成果として一部を 発表する場合はある)	基本的には行わない (研究成果として一部を 発表する場合はある)	学会所属メンバー 一般(部分的)	学会所属メンバー 医師 企業 一般(部分的)
主な事例	国内個別病院(クリニック)	国内再生医療企業 韓国・米国	国内レジストリ機関 欧州	国内レジストリ機関 欧州

- 注1) 表中に記載のあるプレーヤー（企業、規制当局、学会・・・等）は、可能性のあるものを列挙しているが、どのプレーヤーが実際に参加しているかは個別のケースによって異なり、必ずしも全てのケースで全てのプレーヤーが参加しているわけではない。それぞれのレジストリの概要については、7. 既存の患者登録システム調査結果にその詳細を記載した。
- 注2) 市販後調査の枠には含まれないが、学会・研究機関、病院が患者登録を行う場合は市販前の研究目的の場合も多く、その場合病院は多施設共同試験等によって複数機関でデータ利用する場合もある。費用は研究費等から出す場合が多い。

## ② 患者登録の実施方法

患者を実際に登録する方法については、各国、各施設の状況や、実施する調査の規模や予算に応じた様々な方法が存在しており、同じレジストリでも、データを収集する病院側の要望等によって、下記に示した複数あるいは全部の方法を組み合わせて対応している場合もある。レジストリには予算や規模といった制約条件はあるものの、より多くの医療機関により高品質のデータを入力してもらうことが目的であり、以下に示す入力手段はそのどれかに固執するのではなく、目的に即して個別のケースごとに柔軟に運用されるべきであると考えられる。

**Web** を活用したデータ収集としては、**Web** 登録システムの構築が最も一般的である。これは、入力者ごとに **ID** とパスワードを設定することで、**Web** サイトへのログインを可能とし、そこに入力者がデータを入力していく方法である。この方法では、特定のソフトウェアのインストールなどが不要で立ち上げが簡易であり、管理側としては一括でのデータ管理やバージョンアップが行いやすいが、通常の場合は患者の基本情報を **Web** 登録システムごとに入力する必要が発生する。一方、スウェーデンや英国など、既に国民一人一人に社会保障番号などの統一的な特定の **ID** が割り振られており、さらに全国的にその番号を用いて患者の医療情報がデータベースとして管理されている場合では、患者からの同意を得ることで、医療情報データベースに記載された情報を **Web** 登録システム側に転記することができるため、入力の手間が省略される。

また、同じく **Web** でデータを収集する方法として、特定のソフトウェアを病院側の **PC** にインストールし、あるいは病院側の電子カルテデータとも連携しつつ、データ入力を行う方法がある。これらは、個別の病院のシステムの一部として最適なものが構築されれば、手入力が不要となるので **Web** 登録システムを用いるよりもユーザビリティが向上すると考えられるものの、日本や海外でも病院ごとに導入されている電子カルテシステムはベンダーが異なることが多く、各システムに合致したソフトウェアの開発に非常に手間とコストがかかることもあり、あまり使用している実例は存在しなかった。

**Web** 以外を用いた方法としては郵送・**E** メールが挙げられる。これらは比較的簡便な質問項目 (**A4** 一枚程度) を **HP** 等からダウンロードしてもらい、それを医療機関にて入力あるいは手書きにて記入した上で、郵送または **E** メールなどでレジストリを管理する事務局宛てに送付することで、データを収集するものである。この方式はシステム化されていない分の手間は発生するが、システムを構築するほどの患者数がない場合、あるいは情報を **Web** 上で入力して送信することへの抵抗感や規制がある場合、現実的かつ効率的な手段として用いられている。

なお、実際にデータを入力・記載しているのは、医師以外にも個別ケースによって看護師や **CRO**、あるいは患者自身の場合も存在する。大規模なものであれば、病院ごとに担当者を設置し、入力と品質管理を含めて担当者が責任を負う仕組みも存在する。

情報収集手段による整理

	概要
Web 登録システム	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病院側のシステムに左右されず ID とパスワードで入力が可能</li> <li>● 管理側も一括管理が可能で一度構築してしまえば労力が少ない</li> <li>● ID 等から患者情報が引用できれば入力の手間が省ける</li> </ul>
個別システム	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病院側のシステムに合わせた設計・構築が必要</li> <li>● システムごとに管理、メンテナンスの手間が発生</li> <li>● 院内システムと連携すれば、使い勝手は良い</li> </ul>
郵送・E メール	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手作業の手間が発生するが、スモールスタートや Web での情報入力に抵抗感や規制がある場合には現実的な手段</li> </ul>

### ③ データ収集・利活用事例

実際の患者レジストリの構築、市販後調査の状況については、調査を実施した日本、米国、欧州、韓国等の地域や、実施する主体、また再生医療製品とそれ以外かによっても状況は大きく異なっている。

再生医療製品についてのレジストリは、これまで発売された製品については企業によって、企業と規制当局の枠組みの中で閉じた市販後調査として実施されている。一方で、中央登録システムは日本、韓国、米国、欧州についても存在していない。ただし、フランスでは、2003年12月から、バイオ医薬品安全監視（**Biovigilance**）制度により、承認前の細胞・組織利用製品について、以下のような内容を有する薬事監視がなされている。

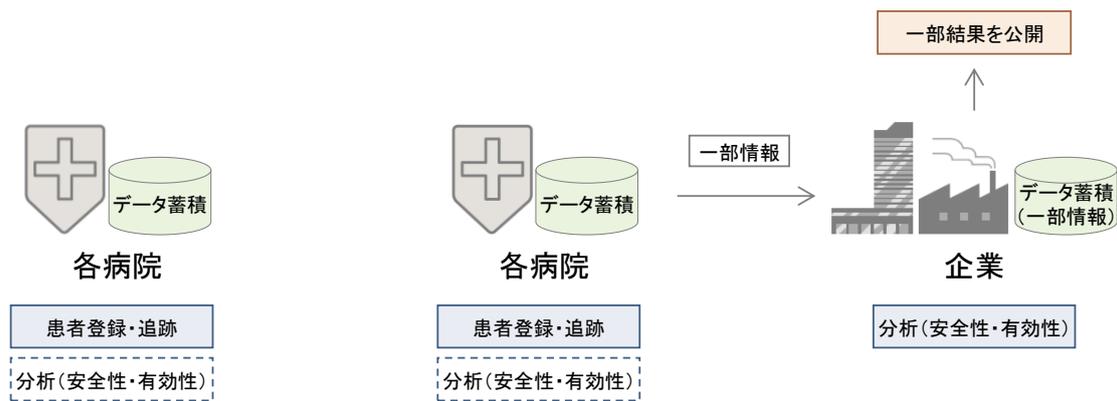
- ・承認後には通常の医薬品安全監視が適用されるが、治験中の対象等に実施
- ・細胞治療薬以外に臓器移植やヒト由来製品を用いた医療機器も対象
- ・患者のみでなく、ドナーの細胞・組織も対象
- ・治療に用いた細胞のみならず、血清や種々の添加剤等も対象
- ・治療後のフォローアップや治験用のサンプルの保存（10年）の規定あり

再生医療以外のレジストリは、例えばスウェーデンでは60種類以上の疾患ごとのレジストリが存在しており、さらにそれらの個別レジストリを共通IDによって情報共有、あるいは統合させる活動が進行中である。また、英国の**National Joint Registry(NJR)**ではこれまでに100万件以上の登録件数があり、社会保障番号とも連携可能であるなど、主に欧州において盛んな動きが見られた。また、日本や米国においても、補助人工心臓などにおいては、学会や規制当局が主導する中央登録システム（**INTERMACS/J-MACS**）や、学会が主導する骨髄移植のレジストリ等も存在はしている。しかし、これらのレジストリは個別の製品群や疾患について存在するものの、スウェーデンや英国の事例にみられるような統一的な基盤や情報の相互共有はほとんど無いのが現状である。

これらの状況を踏まえた上で、以下に再生医療とそれ以外の製品、疾患も含めた代表的なレジストリについて概要を記載する。

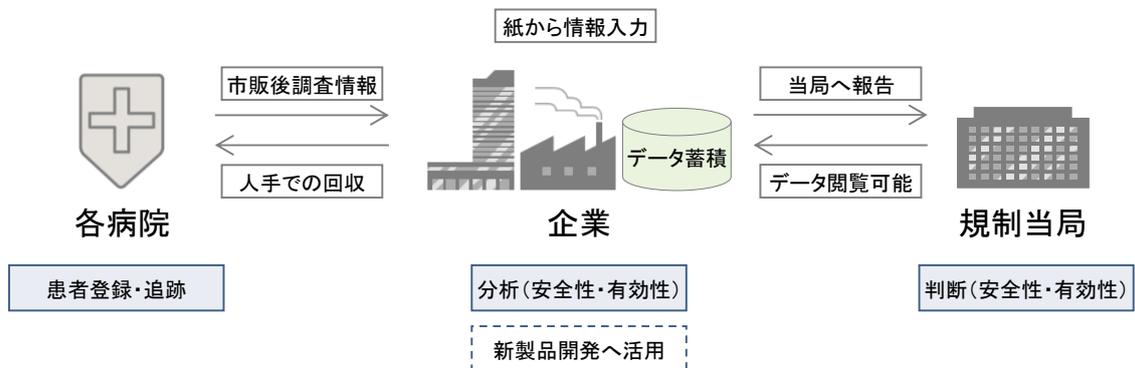
#### A. 個別病院ごとの細胞・再生医療の登録

個別の病院による細胞・再生医療の登録は日本を中心に行われている。これは、日本が医師法の範囲において各病院やクリニックが、それぞれの裁量の中で患者に対して治療を実施できる法体系であることが深く関わっていると考えられる。各病院やクリニックでは、個々の患者に対する治療のフォローアップを主な目的として患者を登録しているため、患者が転院した場合も含め、これらの情報を他の病院と共有することはほとんどない。一方、治療の成果についても公開されることはまれであるが、多くの病院に製品提供する企業等においては、個別医療機関の情報を研究目的で集約し、統計的に解析した上で研究者が成果発表する場合も存在する。



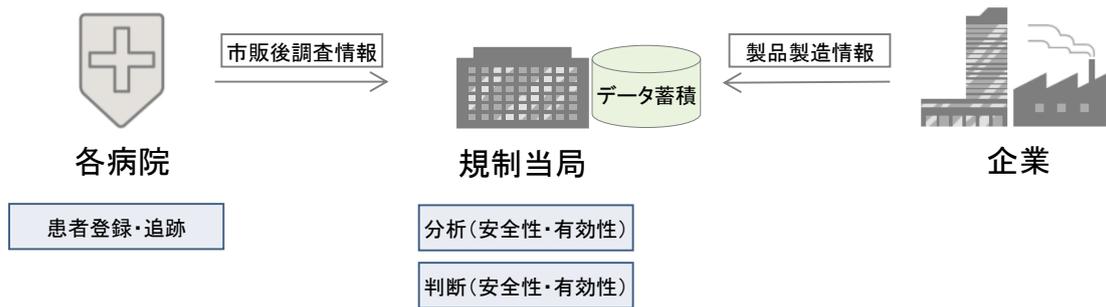
### B. 企業による細胞・再生医療の市販後調査

医薬品の市販後調査と同様に、企業が規制当局と事前に期間や症例数、調査項目などを話し合った上で実施されている。再生医療製品においては、とりわけ市販後の調査項目が膨大になるが、個別の製品で見た場合は症例数が少なく、さらに、IT ツール等での効率化は行わずに担当者の訪問と、紙や FAX での情報収集対応となっている。集められた情報は、企業によりシステムに入力、分析が行われ、必要に応じて当局に報告義務が発生する。情報としては、有害事象発生時等を除いて、企業と規制当局間で閉じられている。



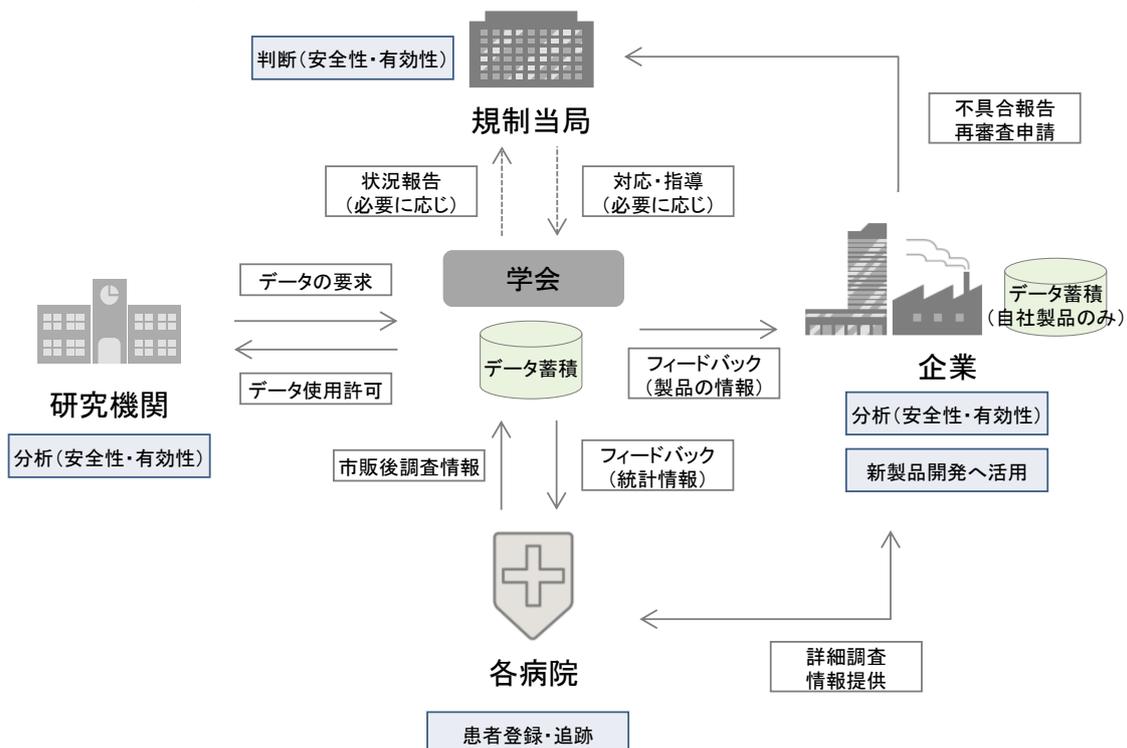
### C. 企業による細胞・再生医療の市販後調査（条件付き承認期間）

B の市販後調査と類似しているが、医療機関からの情報が企業を介さずに直接規制当局にフィードバックされる点で異なる。これは、主に韓国において条件付き承認期間中に行われており、製品の安全性・有効性情報を国が継続的に評価可能となる。製品が本承認に至れば、医療機関からの市販後調査情報は企業へフィードバックされる。また、KFDA が条件付き承認後の市販後調査に研究費を提供し、加速的な情報収集支援を行う場合もある。



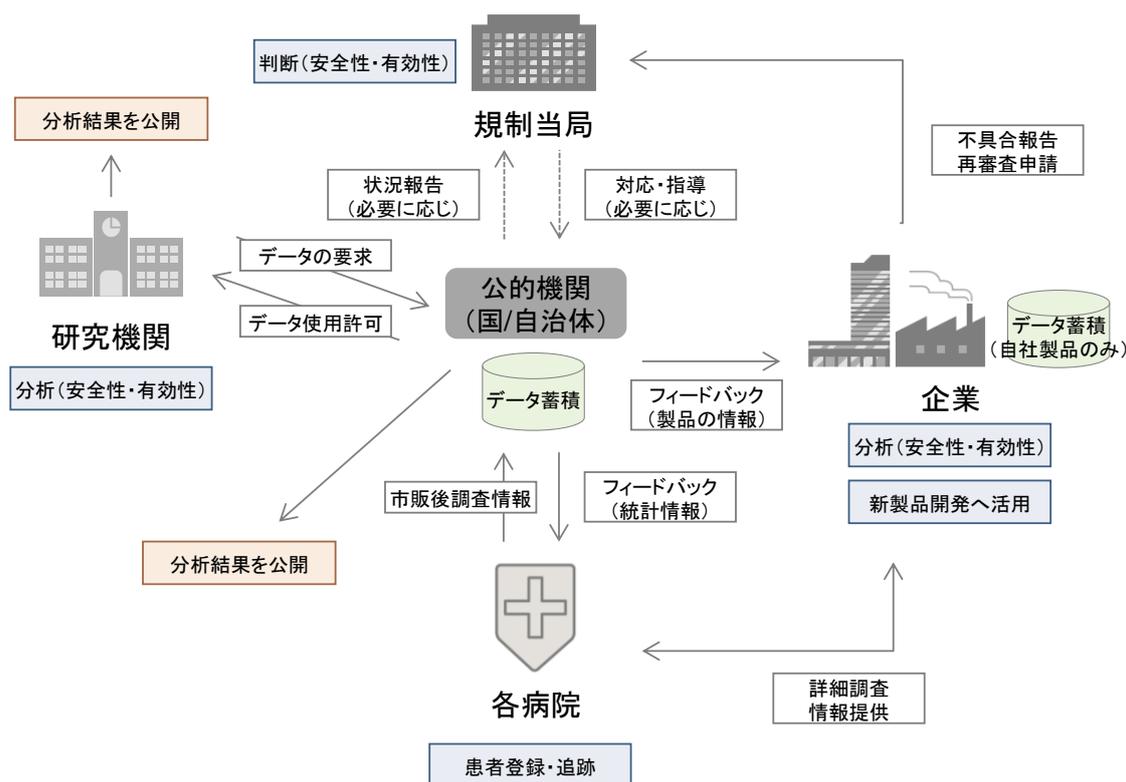
#### D. 学会を中心とした疾患・手術・製品群のレジストリ構築

学会が自主的に、あるいは規制当局との協議や要請によって患者レジストリを構築している。これら学会が中心となるのは、以前より企業が学会を後押しすることで、業界全体としての枠組みを整備してきた米国を中心として行われることが多い。代表的な事例としては規制当局と学会が協力して発足させた米国の **INTERMACS** や、それをモデルとした日本の **J-MACS** が挙げられる。これらにおいては、学会が全国の医療機関から集めた患者情報を管理しつつ、その内容のフィードバックを企業(自社製品のみ)に行う、あるいは、統計処理された情報を **Annual Report** として調査に協力した医療機関等に報告を行うなどの機能を果たし、ステークホルダー間で適切に情報を分配する仕組みになっている。また、有害事象が発生した場合等は規制当局への報告も行っている。一方でこれらの仕組みでは、資金の一部を企業や学会が負担することとなり、資金的負担になる場合や、学会によっては患者登録に強制力が働きにくい場合も存在し、資金の確保方法や認定医制度などの患者登録のインセンティブと合わせた運用が課題となる場合がある。



### E. 国を中心とした疾患・手術・製品群のレジストリ構築

Dの学会が中心となったレジストリとステークホルダーは類似しているが、国の明確な支援があり、登録や運営資金などに法的根拠を持たせることでより質の高いレジストリを構築している。これらは主に、医療情報のデータベース化が進んでいる欧州を中心に用いられている手法である。また、国/自治体が関与することで、ステークホルダーの中に患者や国民が入り、そのため治療効果などが広く一般に公開されることも特徴である。代表的な事例としては、世界最大の登録者数を持つ英国の **National Joint Registry** などが挙げられる。また、スウェーデンでは国内にあるレジストリを、さらに国主導の下で統合（項目の共通化、個人 ID での患者情報の共有、類似分野のレジストリ自体の統合）する動きが活発である。英国、スウェーデンともにこれらのレジストリの分析を、従来有効と考えられていた治療方法の欠点の指摘や、より有効な治療方法の提案に用いており、医療の質の向上や、当該分野における国際的な競争力・プレゼンス向上に役立っている。



### 3. 既存の患者登録システム調査結果

#### (1) 患者登録システム調査対象一覧整理

国内の学会や欧米各国では、疾患あるいは製品のレジストリの整備を既に行っているところが多く存在している。これらの既存の患者登録システムの運営体制、データ登録方法、データ項目を中心に調査を行い、新たに再生医療製品に関するレジストリを構築する際の要件を明らかとすることを目的とし、以下の国内外のレジストリを調査した。

- 国内
  - ◇ 日本心血管インターベンション治療学会 J-PCI レジストリ、J-EVT/SHD レジストリ
  - ◇ 国立精神・神経医療研究センター Remudy (ジストロフィノパチー患者登録サイト、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者登録サイト)
  - ◇ 医薬品医療機器総合機構 J-MACS
  - ◇ 日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会 (ブレストインプラント使用患者登録、ティッシュエキスパンダー使用患者登録)
  - ◇ 日本血液学会 グリベック登録システム TARGET
  - ◇ 造血細胞移植学会 造血細胞移植例登録システム
  - ◇ 日本熱傷学会 熱傷入院患者レジストリ
  - ◇ National Clinical Database (NCD) 外科手術・治療情報データベース
- スウェーデン
  - ◇ National Quality Registry
  - ◇ Pharma Consulting Group Viedoc / Viedoc Me
- 英国
  - ◇ National Joint Registry(NJR)
- 企業
  - ◇ 企業における市販後調査のためのレジストリ (7社)

#### (2) 患者登録システム調査結果概要

##### ① 運営について

患者登録システムはその対象となる症例・製品及びデータ蓄積の目的により、国、公的機関、学会、企業、研究機関・病院といった様々な機関が運営主体となる。国及び公的機関が運営主体となる例としては、スウェーデンの Quality Registry、英国の NJR が例として挙げられる。学会が運営主体となる例としては、心血管インターベンション治療、乳房インプラント、慢性骨髄性白血病の治療薬等に係る国内の症例別レジストリが代表的である。NCD は、運営主体は一般社団法人 National Clinical Database であるが、日本外科学会をはじめ外科関連の複数の学会が運営に関わって

いる。研究機関や病院が調査の主体となる例としては、筋ジストロフィーなどの比較的特殊な疾患に対するレジストリがある。

費用負担について、国内では研究機関・病院が拠出するもの（例：Remudy/筋ジストロフィー）や、企業が拠出するもの（例：新 TARGET/グリベック使用者）、学会が拠出するもの（例：NCD/手術）、国（規制当局）と企業の組み合わせで拠出するもの（例：J-MACS/補助人工心臓）などが存在する。欧州では国が多くのレジストリに資金拠出を行っているか、あるいはレジストリ運営費用の徴収方法をなんらか法的に定めることで、レジストリへの資金調達を保証しており、レジストリへの国の関与と公共性がより高い。（例：スウェーデン/QualityRegistry、英国/NJR）

## ② 入力について

国内外の症例別のレジストリにおいては、医師または看護師等の医療従事者が製品を患者に適用した際に情報を記録することが一般的である。一方、ジストロフィノパチー患者登録サイト Remudy やフィンランドの Viedoc Me では患者自身が情報を登録する。

医師等がレジストリへデータを登録するインセンティブは、レジストリにより異なる。専門医認定制度や施設認定制度の認定要件としてデータ登録を必須とするケース、対象製品の薬事承認の条件として長期フォローアップのためのデータ登録を必須とするケースでは、制度や規制により一種の強制力を働かせている。一方で、日本造血細胞移植学会のレジストリのように医師が高い使命感を持って自発的に質の高いデータを登録するケースもある。

レジストリに登録されるデータの品質担保については、システムの入力ミスや不整合なデータが登録されないよう、極力チェックボックスや選択式とし、直接入力する項目についても異常な値（例：血圧 600mmHg）は予めシステム側ではじく仕組みにするといった取組を行っている。患者が直接レジストリに登録する Remudy では、医師が一度中身をチェックした後に登録する仕組みを導入している。また、入力内容を運営主体が逐次チェックし、内容に誤りや不適切なものがあつた場合には、再入力を依頼するといった運営主体による管理も行われている。

## ③ 利用について

レジストリで集約したデータは様々な機関により分析される。多くの運営主体はレジストリに集約されたデータに対して、統計処理を行い、データを提供した医師や患者、あるいは HP 上などで一般に公開している。これは入力者に対するインセンティブとしても効果がある。例えば、NJR は毎年約 200 ページの Annual Report を広く一般に公開している。分析は運営主体のメンバーが中心となって実施する場合や、運営委員会に参画している大学等が実施している場合などが存在する。

学会以外の一般の研究者や企業から解析の依頼や解析に必要なデータの提供依頼を受けつけている事例がある。この場合には、運営委員会が倫理上の観点等からデータの利用可否を検討する。企業が解析を依頼するケースでは相応の費用を当該企業から徴収している例もある。

データ項目について、**National Clinical Database** では、全症例共通で入力する基本項目 13 項目と、症例別の詳細項目に分けた構成としている。臨床研究を行う場合には研究テーマによりデータ項目が追加される。このようにデータ項目を階層的に設定することにより、症例・手術種別のデータが追加される場合にも詳細項目についてのみ検討すれば良く、システムとして柔軟な対応を取ることができる。再生医療製品も対象製品や適用部位が多岐に渡りまた順次新しいものが増えていくことが予想されることから、データ項目を階層的に設定する考え方が参考になる。

国内外を問わず、個人情報情報を匿名化した形で登録するレジストリが多い。この場合、患者が転院した場合に過去の同一患者のデータと紐付けることは困難であり、長期追跡することができなくなる。一方で、英国の **NJR** やスウェーデンの **Quality Registry** では、患者の同意を得れば、国民 ID を用いることでデータをリンクさせることが可能である。

安全性と有効性の分析について、国内外の症例別のレジストリでは分析のための評価項目を大学等の研究機関と協議の上設定し、システムの入力項目としている。分析は上述の通り運営主体自身が行うことが多いが、外部の研究者がデータの利活用を申請し分析を行うこともある。

他レジストリとの連携については、国内外ともうまく連携できているものは存在していない。熱傷患者レジストリのように世界各国で同種のレジストリが存在するものについても、レジストリ設立の目的やデータ項目の違いがあるため、相互にデータを交換するのは容易ではないのが現状である。しかし、レジストリ間の連携を実現できれば、有効性や安全性の評価の精度が向上する、国際的な協調研究に取り組みやすくなる等の効果が期待できる。新しいレジストリを設計する際には、既存の疾患レジストリとの連携も意識したものとすることが重要である。

## 4. 各国調査サマリ

### (1) 米国ヒアリング結果概要

#### ① 米国における臨床試験/市販後調査の概要

米国では自家および他家の培養皮膚や軟骨製品等の細胞利用した製品を中心として、人工骨の細胞足場材料等、多様な再生医療製品がすでに市場に投入されている。細胞利用の再生医療製品は、2012年5月時点で米国の上市品は9品目、88品目が臨床試験中である。生物製剤(Biologics)のカテゴリに含まれており、条件付きでの承認も認められている。FDAのみならず、第三者的な立場の専門家(製品開発関係者と利害関係のない研究者等)から構成されるアドバイザリーパネルが条件付き承認を推薦する形式をとっている点が米国の特徴の一つである。

通常、再生医療製品の承認のための審査は、INDまたはIDEの申請を行うところから開始する(医療機器としての扱いを受けるものについては、PMA(Premarket approval)、HDE(Humanitarian Device Exemption)、510K等の申請手段がある)。Ph1の臨床試験が始まる段階では、評価に足る十分な情報がないため、安全性の確認を行うことが目的として位置づけられている。このとき、有害事象が生じた場合には、製造業者はFDAにその内容を報告する義務がある。Ph2、Ph3では、科学的な見地から有効性を確認する段階として、位置づけられている。有効性については、生物学的な活性に関するテストであるポテンシーアッセイ(意図された効果を出すかの実証)が行われ、Ph3においては有効性が厳密に分析される。そのため、市販後調査では有効性よりも安全性の調査に力点が置かれている。安全性についてもより深く検討が行われ、製品のライセンス後は、MedWatchのシステムに登録される。

ただし、現状では再生医療製品の市販後調査に特化した包括的な登録システムは存在せず、再生医療製品は他の治療法、製品の中の1つとしての位置づけで取り扱われている。FDAは医薬品や医療機器の市販後調査のデータベース構築のため、2007年のFDA改革法を契機にして、連邦、アカデミア、民間団体等と協調しながら、医薬品や医療機器の広域的な安全性モニタリングを実施する試みを進展させてきた。2012年9月時点で280病院、およそ1億2600万人の患者情報を蓄積するに至っている。ただし、統一的なフォーマットによる入力ではなく、登録情報のばらつきも大きいため、中央登録システムとはいえない。そこで、2012年FDAの医療機器・放射線保健センターは、今後利活用しやすいシステム構築に向けた取り組みを更に今後加速化させていく方針を示した。このシステムの中に再生医療製品の情報が今後蓄積されていくだろうとの見解が聞かれた。

② 米国調査のサマリ

調査のサマリ

	現状/概要
市販後調査の全体像	<ul style="list-style-type: none"> <li>●企業はFDAと協議し、製品ごとに調査内容を変えて実施</li> <li>●外部専門家からなるアドバイザリーパネルも、FDAと協力しながら、上市後の製品の有効性・安全性を検討</li> <li>●移植によって1年以上体内に埋め込まれる製品は、製造企業の責任で安全性・有効性に関する市販後調査を行う必要性あり</li> </ul>
システム化データベース化	<ul style="list-style-type: none"> <li>●再生医療に特化した国主導での統合的なシステムは存在せず、他の治療法、製品の中の1つとしての位置づけ</li> <li>●再生医療製品のデータベースについては通常は企業が作成</li> <li>●医療施設での入力については、多忙な医師ではなく、看護師等の病院担当者や企業の製品担当者等が実施</li> </ul>
利便性確保とインセンティブ	<ul style="list-style-type: none"> <li>●統合的なシステムの構築には投資が必要であり、機能性の向上には質の高い入力も必要であるため、各ステークホルダーにとって入力を促すためのインセンティブが求められるとの意見多数</li> </ul>
安全性・有効性の検証	<ul style="list-style-type: none"> <li>●有効性に関してはPh3の臨床試験で検証するため、市販後調査については、主に安全性について分析</li> <li>●市販後の有効性については患者の治療満足度を測定するなどの対応が試みられている</li> <li>●代替治療のない疾患については早期承認を認めるなどの製品ごとに異なる対応があれば望ましいとの意見あり</li> </ul>
確保すべき症例数/期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>●全数調査はケースバイケース</li> <li>●期間も製品によって異なるが、1年以上体内に埋め込む製品については、5年程度追跡</li> <li>●また、小児に適用する製品については、市販後調査を必ず実施することが、承認の際の必要条件</li> </ul>
システム構築についての可能性	<ul style="list-style-type: none"> <li>●初めから大規模で網羅的なシステムを構築するのではなく、小規模でのスタートが試行中</li> <li>●既存データベースとの互換性を少しずつもたせていくなどの長期的な対応も必要との意見多数</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>●転院時には、医師が製造企業に問い合わせることで追跡可能。また、同一の医療情報システム内であれば、患者自身が情報のファイルの転送を依頼することでも、情報の移動が可能</li> </ul>

## (2) 欧州ヒアリング結果概要

### ① 欧州における医療 IT/レジストリの概要

欧州は再生医療製品に特化した取り組みではないものの、医療の IT 化という意味で早い段階から国全体で個人 ID と紐づけた医療 IT システムを構築し、疾患あるいは製品のレジストリの整備を行ってきた国が多く存在している。これらの医療分野における制度設計の構築の経緯や、実際の運用上の課題、今後の再生医療に対する取組を中心に調査を行い、新たに再生医療製品に関するレジストリを構築する際の要衝を明らかとすることを目的とし、関連機関に対してインタビューを実施した。

欧州では個別の国ごとに早くから幅広い範囲の疾患についてレジストリが構築されており、治療のアウトカムの測定や医療経済学的分析などについても非常に先進的な取り組みがなされている。

## ② 欧州調査のサマリ

### 調査のサマリ

	現状/概要
市販後調査の全体像	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 英国 NJR は保健省が立ち上げて基盤を整備し、運営面では資金獲得が可能な法制度が整備されている</li> <li>● スウェーデンの Quality Registry は各レジストリが別々に構築された経緯を持つが、レジストリ間の統合を国が継続的に支援</li> </ul>
システム化データベース化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● システム化についてはケースバイケース</li> <li>● Web システムを構築している場合や、紙媒体等で実施している場合、両方の手段を取っている場合が存在。データベースの規模や資金的な制約、入力者の Web への抵抗感などによって決まる</li> </ul>
利便性確保とインセンティブ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 法的に入力を義務付けている場合と、病院へのデータのフィードバック等を行うことでインセンティブを与えている場合が存在</li> </ul>
安全性・有効性の検証	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性・有効性に関しては、分析を専門に行う機関(主に大学)が存在し分析を実施</li> <li>● 上記以外の研究者や企業にも、求めに応じて(内容を審査の上)情報提供を行うため、そこでも様々な分析がなされる</li> </ul>
確保すべき症例数/期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基本的には全数を永久に記録することを想定している</li> <li>● 英国 NJR の場合、登録件数は年間 18 万件で蓄積された症例数は 150 万件程度</li> </ul>
データ登録件数と運営体制	<ul style="list-style-type: none"> <li>● レジストリの種類によるが、英国 NJR の場合は一日 500 件程度の登録があり、運営体制はフルタイムの人員で 12 人程度(フルタイム以外の人員はさらに多い)</li> </ul>
運営に必要な機能	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 内容の決定: レジストリに登録すべき製品/疾患や内容、誰に情報公開を許可するかを決定する(規制当局/学会/大学)</li> <li>● 結果の分析: 結果の分析を行い、成果を対外的に公表する(大学/研究機関)</li> <li>● 構築と改修: レジストリシステムを構築し、決定された内容に従って随時改修を行う(レジストリ機関)</li> <li>● 品質の担保: 入力内容に誤りが無いかをチェックし、誤りを修正する(レジストリ機関)</li> <li>● 教育の実施: 各病院の入力担当者向けの教育資料の作成と直接の講習を実施する(レジストリ機関)</li> <li>● ヘルプデスク: 問題が発生した際、電話/メールで医師・看護師あるいは患者からの問い合わせ窓口となる(レジストリ機関)</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NJR では資金は手術費用に上乗せされて徴収されているが(一回当たり 20€)、実質的には保険費用から賄われている</li> </ul>

### (3) 韓国ヒアリング結果概要

#### ① 韓国における臨床試験/市販後調査の概要

韓国では、多くの再生医療製品が既に市場に出ており、再生医療製品の早期承認制度など再生医療製品をより早く市場に投入する仕組み作りや、臨床試験、市販後調査を国が支援するための枠組として先進的な取組みが行われている。

早期承認制度は、まず再生医療製品の安全性を必要最低限の症例で調査し、条件付き承認を行った後、より多くの患者に適応して有効性を分析することで、最終的に本承認を行うかどうかを判断する仕組みである。これにより再生医療製品の市場投入が活性化され、2002年に最初の製品が承認された後、昨年までに18品目が市場投入されている。

臨床試験や市販後調査が実施される病院の前提として、資金的にも恵まれ、IT設備も充実し、病床数2000以上で数百件の治験が実施可能な大手病院が中心となっていることが挙げられる。これは、2004年から韓国政府は臨床試験実施センターに対して地域CTCプログラム（Regional Clinical Trial Center Program）としての特定病院への重点的な資金援助を実施しているためである。このCTCプログラムは2007年にはKoNECTプログラムへと拡大され、15地域CTC支援に加え、専門家の育成と新技術の開発を実施するとしている。また、2009年には研究主導型病院制度（Research-Driven Hospital）を2012年以降導入することを発表し、重要疾患ごとに主導型病院が優れた治験を選定した場合、治験費用は国が負担する制度が開始される。

市販後調査自体への支援についても、韓国企業が韓国国内にて承認を取得したにも関わらず、海外（主に米国）展開を行う場合に臨床試験の症例数の少なさが課題となる場合には、その症例数を補うための市販後調査についての資金支援を開始しており、さらに再生医療製品などで収集する市販後調査の件数は、従来の規準よりも緩和しようとの動きもある。

② 韓国調査のサマリ

調査サマリ

	現状/概要
市販後調査の全体像	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Conditional Approval の期間はKFDA が主導し安全性・有効性を分析するが、本承認後は企業ごとに任せられる</li> <li>● データ収集を行うのは企業あるいは病院</li> </ul>
システム化データベース化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● KFDA/企業/病院がそれぞれ内部でシステム化している可能性はあるものの、機関の間では紙や都度の手入力による情報伝達</li> <li>● 基本は通常の市販後調査と同じく、製薬企業側が病院を訪問し、人手で実態を調査している</li> </ul>
利便性確保とインセンティブ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 金銭的なインセンティブやドクターに訪問しての聞き取り調査等によって市販後調査を実施</li> </ul>
安全性・有効性の検証	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性・有効性に関する情報は取得しているが、どちらかと言えば検証ではなく臨床試験時とのかい離が無いかの確認が目的</li> <li>● 調査項目は臨床試験時のものを大幅に簡略化したものに近い</li> <li>● 安全性の確認項目は製品によらずある程度共通であるが、有効性に関しては製品によるばらつきが大きい</li> </ul>
確保すべき症例数/期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療製品は5-6年間で600症例が基本だが、自家では現実的に困難であり、全数調査での認可へとシフト中</li> <li>● 期間は各社とも永続的に調査を継続する意向</li> </ul>
データ登録件数	<ul style="list-style-type: none"> <li>● (他家)製品あたり約1件/日</li> <li>● (自家)製品あたり約0.5件/日</li> </ul>
システムに対する意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 理想的なシステムではあるが、医師が高い精度で入力を行ってくれることが前提となる</li> <li>● (特に有効性について)国としてではなく企業としての取り組みの範囲であるのと同時に、本当に分析できるのかは疑問</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>● データベース間でデータ共有を行うためには法制度の改革が必要</li> <li>● 品質担保はドクターに直接訪問することで実施している</li> <li>● 長期的な患者の追跡は病院次第の面が大きい</li> <li>● 再生医療を扱える医師の教育は、企業が積極的に実施している</li> </ul>

## 5. 国内調査結果の概要

### (1) インタビュー結果概要

#### ①再生医療製品、市販後調査の範囲

細胞利用という点はほぼ一致しており、薬事法による承認を得た狭義の再生医療製品のみでなく、医療として行われている癌の免疫細胞治療用の細胞加工や美容外科における細胞培養物まで対象にすべきとの見方が多かった。

今後、細胞培養や細胞加工の外部委託が認められれば、それも再生医療製品の範囲に含め、企業と医療機関の役割分担、責任を明確化すべきとの意見も多かった。

上記とも関係するが、狭義の再生医療製品の市販後調査のみでなく、癌の免疫細胞治療用の細胞加工物等も市販後調査の対象にすべきとの見方がかなりあった。ただし、培養皮膚の年間利用が全国で100例であるのに対し、癌の免疫細胞治療用の症例数は数千オーダーと非常に多く、厳格な安全性評価や市販後調査は不可能という見方が多かった。

#### ②システムの運営資金、費用負担の考え方

現在の市販後調査は個別企業が実施、費用負担も行うが、以下に示すような点から公的支援が望まれるとの意見が過半数を占めた。

- ・再生医療製品は、製品単独では評価できず、併用される医薬品や材料、医師の技量、患者の状態等に大きく左右される。そのため、医療機関、患者等の協力が必要で、公的支援が必要
- ・再生医療製品は新規の医療で未知の要素が多く、患者の安全性確保、有用性検証という点からも国が係わり、公的支援が必要
- ・現在再生医療製品を事業化している企業の例をみた場合、対象症例数は少なくとも全例調査で、費用面、人材面から負担が大きく収益が挙がっておらず、公的支援が必要ただし、以上については、あくまで他の医薬品や医療機器と同様に企業負担とすべき考えや、市販後調査の公的支援ではなく、薬価や診療報酬に反映すべきといった議論もあった。

#### ③患者登録、データ登録の項目（詳細かミニマムか）

現在の再生医療製品の市販後調査は、項目数が多く、1人の患者でも相当程度の記述が必要とされる。この背景には、再生医療製品の特殊性（細胞の摂取、搬送等）、安全性や有用性の評価が難しいこと、製品承認時までの臨床試験の症例数が少ないこと等がある。

現在承認されている培養表皮では、年間の利用患者数が100例程度であるため、全例調査が可能であるが、より患者数が増加すると対応できなくなる可能性もある。

以上の点を含め、またデータ登録に係る医師の負担等から、患者登録、データ登録の項目は、必要最小限にとどめ、状況に応じて項目の増減をフレキシブルに行うべきとの意見が多かった。

#### ④ステークホルダーにおける役割分担（国と学会、医療機関、企業、患者等）

個別企業のみならず、国等の公的支援が望まれていることは③に示したとおりであるが、医療機関、学会、患者の関与も必要であると考えられている。

医療機関は、現在でも再生医療製品のユーザであり、承認前の臨床研究や臨床試験に係わっている場合がある。患者や症例の登録、入力等においても積極的な役割を果たすことを期待されている。また、癌の免疫細胞療法等のように医療として行われているものでは、医療機関自体がデータの管理、登録、解析等を担っている場合が多い。

学会は、製品化以前の研究段階から安全性や有効性を中立的に評価し得る立場にある。また患者レジストリの構築、運営に係わる場合が多く、単独の製品のみでなく、多くの製品・医療の中で評価し、また患者情報と結びつけることが期待されている。

患者は、再生医療製品の被利用者であるという視点のみでなく、自己の疾患との係わりの中で主体的に製品や医療に関与する立場にある。具体的には、自身の疾患に関する患者レジストリへ登録を行ったり、再生医療製品の利用による QOL 等の評価を行い、それを他の患者や一般生活者に伝達する役割が期待される。

#### ⑤患者登録、データ登録のインセンティブ確保、負担軽減

現在実施されている再生医療製品の市販後調査では、企業、医療機関の負担が費用面、人材面から重いとされる。

企業に対しては、市販後調査の支援、製品の薬価や材料費への反映が挙げられている。また今後導入が想定される早期承認（条件付承認）では、承認後の有効性評価による本承認、保険適用によりインセンティブが働くと考えられる。

医療機関、医師に対しても、患者・症例登録に対して直接的な対価を支払うのみでなく、製品利用に対する診療報酬で報いるべきとの意見があった。一方、再生医療製品の利用を特定の医療機関や専門医に限定し、その資格要件として患者・症例登録を義務付けるべきとの意見も多かった。

患者自身が、潜在的な再生医療製品の利用者として自身を登録する場合、当該製品に対しての情報提供、新規開発品の臨床試験・臨床研究への参加等のインセンティブ付与が考えられる。再生医療製品の被利用者が QOL 向上を自身で評価し、その情報を中立性を保ちながら公表するといった方法のアイデアもインタビューで示された。

#### ⑥安全性、有効性の検証

安全性の検証はそれ自体が難しい場合もあるが、必須であるとの見方で一致しており、それは臨床研究、治験の段階で十分に検討されるべきとの意見が大勢を占めた。

ただし、再生医療では、製品以外の要因による感染症の発生や、長期使用に伴う癌化等の点も含め、企業のみでなく、国や医療機関を含めた安全性評価や安全性確保が必要との意見があった。

一方、有効性については、臨床研究、治験の段階で検討されることが望ましいが、早期承認（条件付承認）の可能性も含め、市販後に評価する仕組みを構築すべきとの意見が多かった。しかし、有効性の評価は、症例数の少なさや製品以外の要因も大きく、難しいため、十分な検討が必要とみられている。評価項目検討や実際の評価にあたっては、企業のみでなく、学会、規制当局、医療機関等のステークホルダーが関与すべきとの意見が多かった。

また、治療上の有効性のみでなく、**QOL** 向上や医療経済面の評価もすべきとの意見が大勢を占めており、そこでは患者自身の評価も重要とみられている。

#### ⑦システムの利活用を踏まえた設計

システムは独自に設計している場合もあるが、既存ソフトや **UMIN**（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）を活用している場合も多い。これは低コストでの運用といった面とも関係している。

また、外部データとの連結を行ったり、検討している例も多い。具体的には、医療機関では連結可能匿名化によりカルテ情報との連結可能性を担保している場合は多い。また、**DPC** データの活用も検討されている。

現在は症例数も少なく紙ベースでの入力も多いが、デジタル化、ネットワーク化を図ることは、進みつつある。

上記の視点、および多施設での共同研究、症例数の確保や専門人材の活用といった点から、データベースを1か所に集中化するということも行われつつある。

領域別（部位別）のインタビュー結果概要

領域	市販後調査、DB化の現状	課題	今後の方向性、要望
全般	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品で市販後調査が実施されているのは培養表皮1製品のみで、軟骨が近々対象となる</li> <li>癌免疫療法、美容外科は医療としての細胞治療があるが、医療機関側にもデータが存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品は対象となる症例数が少なく、安全性、有効性の評価が難しい</li> <li>市販後調査における企業、医療機関の負担が大きい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品の開発、事業化に係る企業には、市販後調査の公的支援を望む声が多い</li> <li>患者レジストリとの連携、臨床研究～市販後までのDBや解析の集約化ニーズがある</li> </ul>
形成外科 (皮膚)	<ul style="list-style-type: none"> <li>培養表皮が製品化、市販後調査段階にある(年間100例程度)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販後調査の項目が多く、入力、チェックについて、企業、医療機関の双方に大きな負担となっている</li> <li>製品単独でない利用例が増え、当該製品のみの市販後調査では安全性、有効性が適正に評価できない可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>企業、医療機関の負担が大きく、また当該製品以外との複合利用から、公的な支援が望まれている</li> <li>熱傷レジストリがあり、それとの連動も考えられる</li> </ul>
整形外科 (骨、関節、軟骨)	<ul style="list-style-type: none"> <li>培養軟骨が承認され、製品化・保険適用前</li> <li>他に軟骨で、臨床研究段階で40例以上の事例あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製品化後、適用症例が多くなると、培養表皮以上に市販後調査の負担が企業、医療機関で負担となる可能性あり</li> <li>画像診断情報があるが、それをDB化すると容量が大きくなる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製品については症例が多い場合、培養表皮と同様に、企業、医療機関の負担軽減要望がある</li> <li>臨床研究については、複数の大学、研究機関が連携し共同でDB化、解析を進める方向</li> </ul>
循環器 (脳、心臓)	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品、細胞治療は、臨床研究、治験の段階</li> <li>人工補助心臓について、研究目的と市販後調査を兼ねたDBが存在</li> <li>心血管インターベンション治療もDBが存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品、細胞治療は症例数が少なく、有効性の評価が難しい</li> <li>レジストリ、臨床研究、市販後調査の連携は難しい面が存在する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療製品、細胞治療は症例数が少なく、DBや解析の集約化が望まれている</li> <li>レジストリ、臨床研究、市販後調査を統一化することは難しいが、連携を考える必要がある</li> </ul>
眼科 (角膜、網膜)	<ul style="list-style-type: none"> <li>角膜は臨床研究後、先進医療に進んでいる事例がある</li> <li>網膜はiPS細胞利用で、臨床研究が予定されている(インタビュー対象外)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>角膜への細胞シート利用は、国内では製品化に向けての進捗が遅れている</li> <li>医師以外に、CRC等がデータ入力に必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>角膜については患者レジストリが一部作成されており、それとの連動も考えられる</li> </ul>
歯科 (歯周組織)	<ul style="list-style-type: none"> <li>全て臨床研究段階だが、幹細胞利用以外に、サイトカイン利用もある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内4大学で幹細胞利用研究が進んでいるが、利用細胞、技術の相違もあり、個別DBになっている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内4大学臨床研究のデータを集約したDB化、および評価指標・項目の統一化が必要</li> </ul>

癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫細胞治療の細胞加工を行う企業、医療として免疫細胞治療を行う医療機関が存在</li> <li>・食道がん患者向けの細胞シート利用臨床研究がある（インタビュー未実施）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者、症例 DB は企業側になく、医療機関のみに存在</li> <li>・安全性、有効性の評価指標、評価項目決定が困難</li> <li>・症例数は1企業のみでも年間1,000を超え、多くの項目での調査は困難な可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性のチェックは必須だが、対象患者数の多さ、法制度面、自由診療であることから、企業主体の調査のみでは難しく、現実的に実施可能な範囲の検討が必要</li> </ul>
美容外科	<ul style="list-style-type: none"> <li>・美容外科を行う医療機関、そのための細胞加工等を行う企業が存在（インタビュー対象はその両方を兼ねる特区の企業）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性の評価が困難</li> <li>・自由診療であり、患者データの捕捉・追跡は困難</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・企業と医療機関側の役割、責任をどう分担するかの検討が必要</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脂肪細胞利用、希少疾患向けの細胞治療等の臨床研究、臨床試験がある</li> </ul>		

出所) インタビュー結果より作成

#### 開発・実用化ステージ別のインタビュー結果概要

段階	DB化、システム化の現状	課題	今後の方向性、要望
臨床研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数は数例～40例程度と少なく、個別研究者・医療機関がDB化している例が多い</li> <li>・ただし、多施設共同研究等で、DBや解析の集約化が図られている例が存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同種の臨床研究が存在していても、DB・システムが個別に構築されている場合が多い</li> <li>・評価指標や評価項目が統一化されていないことが多い</li> <li>・統計解析等の人材が不足</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DB・システム、評価指標・項目、解析手法の統一化、効率化</li> <li>・上記のための人材育成(CRC的な人材等)</li> <li>・患者、疾患レジストリとの連動検討</li> </ul>

臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床研究と同様に症例数は数例～40例程度と少なく、個別研究者・医療機関がDB化している例が多い</li> <li>・ただし、多施設臨床試験等で、DBや解析の集約化が図られている例が存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床研究で得たデータを活用できない(データの公表、法制度面から)</li> <li>・企業がスポンサーとなるのが困難な場合が多い</li> <li>・統計解析等の人材が不足</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床研究データの活用可能性検討</li> <li>・公表された臨床試験データのDB化、システム化とその活用(公的支援の検討を含む)</li> </ul>
製品化	<ul style="list-style-type: none"> <li>・まだ培養皮膚1製品のみであるが、事業化した企業が市販後調査を実施、DBも構築</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・企業、医療機関の重い負担(費用、人材投入)</li> <li>・単独の製品以外の医師のスキル、患者の状況、併用治療が有効性に影響を与える</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・単独の製品以外の要因検討・公的支援の検討</li> <li>・患者、疾患レジストリとの連動の検討</li> </ul>
医療としての実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>・癌免疫細胞治療、美容外科等で、医療機関側にのみ患者、症例DB、システムが存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性、有効性評価が十分できていない</li> <li>・企業と医療機関の役割、責任分担が明確でない</li> <li>・自由診療であり、患者の捕捉、電子カルテデータ等との連結が困難</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・今後の法規制変化により、医療機関と企業の役割・責任分担が明確化される</li> <li>・症例数は多いので、DBとその解析により、安全性、有効性の指標を明確化</li> </ul>

出所) インタビュー結果より作成

再生医療製品のデータベース化、システム化に対する論点、意見

項目	論点/意見
再生医療製品の範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 培養皮膚、培養軟骨のような狭義の再生医療製品のみでなく、癌免疫細胞治療や美容外科での培養物等を含めるべきとの見方がある。</li> </ul>
臨床研究、治験データを含めるかどうか	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床研究～治験～製品化をシームレスにつなげるという意味では、臨床研究、治験データを含めたほうがよいと考えられる。</li> <li>● 一方、市販後調査と研究は目的が異なるため、一体化せずに、共通部分のみ連結するほうがよいとの見方もある。</li> </ul>
外部データの連結、患者個人データとの連結	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療製品のみでは症例数が少なく、比較対象もしにくいことから、再生医療製品以外とのデータ連結(たとえば、熱傷レジストリとの連結など)を図るべきとの意見が多い。</li> <li>● ただし、一体化して DB・システム化すべきか、別々にあり連結すべきか等の見方は分かれる。熱傷の場合、熱傷レジストリとの連結等が考えられるが、海外データとの連結は難しいと考えられている。</li> <li>● 個人情報情報は匿名化してDB化される場合がほとんどであるが、患者トラッキングの視点からは連結は必要であると考えられている。電子カルテ、DPC データとの連結等の可能性が示されている。</li> </ul>
システム、DB の管理運営主体	<ul style="list-style-type: none"> <li>● どのようなシステム、DB を構築するかで、管理運営主体、費用負担の見方は異なってくる。</li> <li>● 市販後調査のみに限定すれば、医薬品、医療機器と同様に企業が主体で企業が費用負担すべきという見方と公的支援が必要という見方の両方がある。再生医療製品の開発・製品化に係る企業、それを利用する医療機関では公的支援を望む声が多い。</li> <li>● 臨床研究、治験データを含む場合、公的な主体が公的な費用で行うべきとの意見が多い。</li> <li>● 公的な主体としては、学会、PMDA、業界団体としての FIRM 等があげられている。</li> </ul>
安全性、有効性の視点	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性は必須であるとの見方がほとんどだが、実際に必要な項目はまだ十分に検討、検証されていないという見方がある。</li> <li>● 有効性については、理念として必要だが、その評価は相当難しいとの見方が多い。</li> <li>● 有効性の中には、軟骨(ジャック)の認可例からも患者の QOL 向上の視点を入れるべきとの意見がある。</li> </ul>
各ステークホルダー(特に医師)のインセンティブ、必要条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医師に対する報酬は必要でも 1 症例 3 万円程度では少なく、研究成果としての公表等のインセンティブや、専門医制度による縛り、医療機関評価への反映等を行うべきとの見方がある。</li> </ul>

出所) インタビュー結果より作成

## (2) アンケート結果の概要

### ① 回答組織

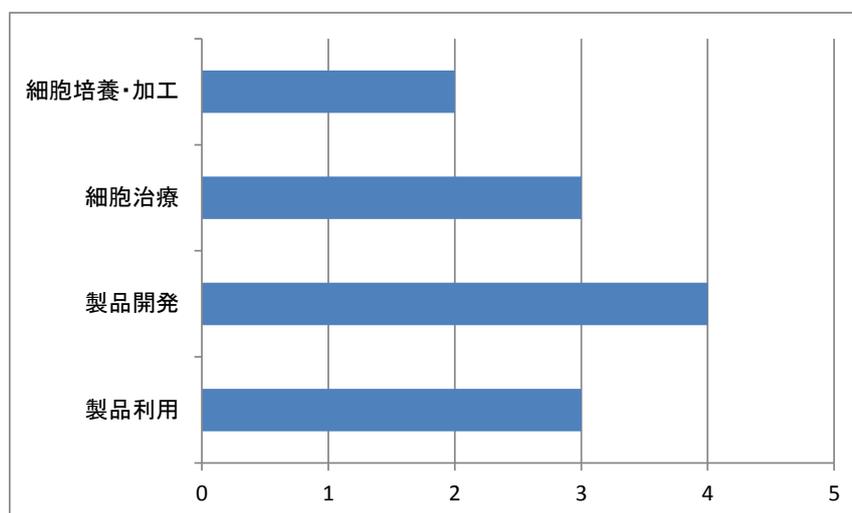
回答数は12であったが、そのうち7組織は医療機関、他の5組織は企業であった。企業のうち1社が海外企業である。

### ② 組織の立場

組織の立場（機能）は、企業では製品開発、細胞培養・加工が中心になる。

一方、医療機関では、製品を利用するか、院内で細胞治療を行うかが中心になるが、前者は現状では培養表皮の利用のみになる。

組織の立場（N=12）

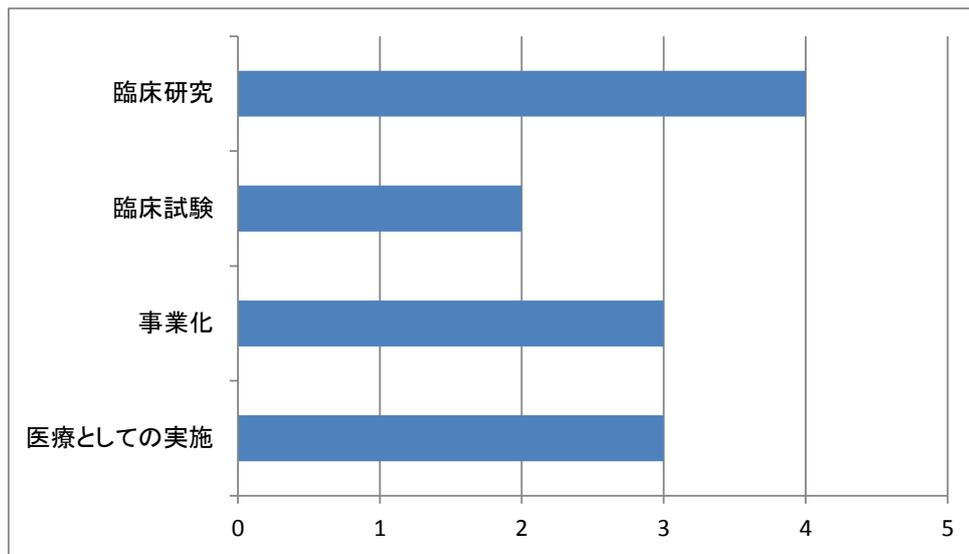


### ③ 開発、実用化段階

開発、実用化段階でみると、臨床研究4、臨床試験2、事業化3、医療としての実施3で、前者は培養表皮を利用している医療機関、後者はがん免疫細胞療法が該当する。

他に、国内企業、海外企業が臨床試験中、他は医療機関で臨床研究中の段階にある。

開発、実用化段階



#### ④ 細胞の利用

回答数全部の 12 組織が全て細胞を利用しており、細胞を利用していないという組織はなかった。

#### ⑤ 利用している細胞の種類

細胞の由来については、自家が 10、他家が 2 で、異種はなかった。

他家の回答は、海外企業と国内製薬企業による。

利用する細胞の種類は、体細胞が 4、体性幹細胞が 4、その他が 3 で、iPS 細胞や ES 細胞の利用はなかった。

体細胞の利用は、培養表皮等の製品化されている対象であり、臨床試験、臨床研究中のものは体性幹細胞等を利用している。

#### ⑥ 対象部位、疾患

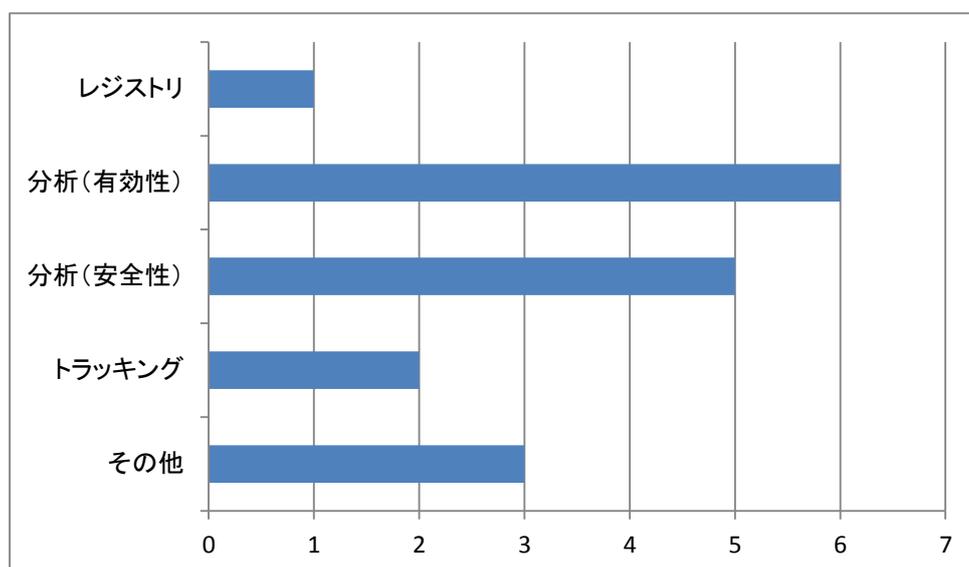
対象部位、疾患は、既に製品化されている表皮、医療として事業化・実用化しているがん免疫、臨床研究段階の歯科が各々 3 だった。その他では、心臓・循環器関連 (海外企業)、血液、消化器が各々 1 だった。

#### ⑦ データベースの保有する機能

有効性の分析が目的とする回答が全体の半数を占め、次いで安全性の分析がそれに次ぐ。

個人患者データの追跡であるトラッキングや、患者・症例登録的なレジストリが目的とする回答は少ない。

データベースの保有する機能 (N=12、複数回答)



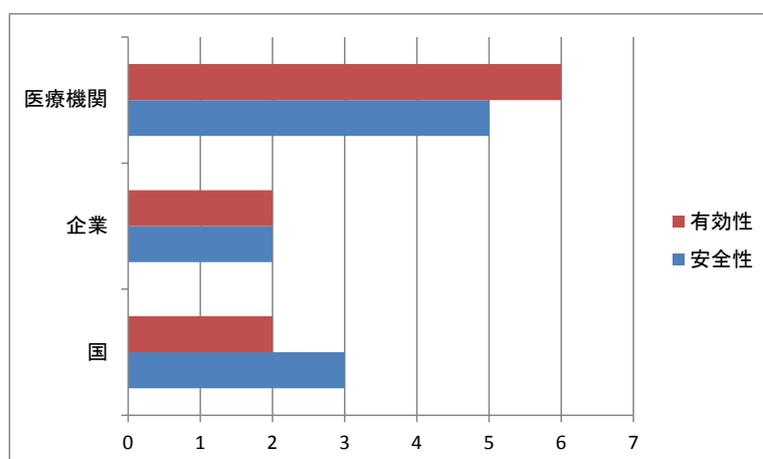
### ⑧ 安全性、有効性を検証する主体

以下のような結果で、医療機関との回答が最も多かった。これは、臨床研究を含めた医療機関での医療サービスが多いためとみられる。

再生医療製品の市販後調査の安全性、有効性を検証する主体は、現在は企業にあるが、企業を主体とする回答は少なかった。

一方、国が主体とする回答は、安全性で3、有効性で2あった。これは、今後安全性、有効性を検証する主体として期待する回答とみることができる。

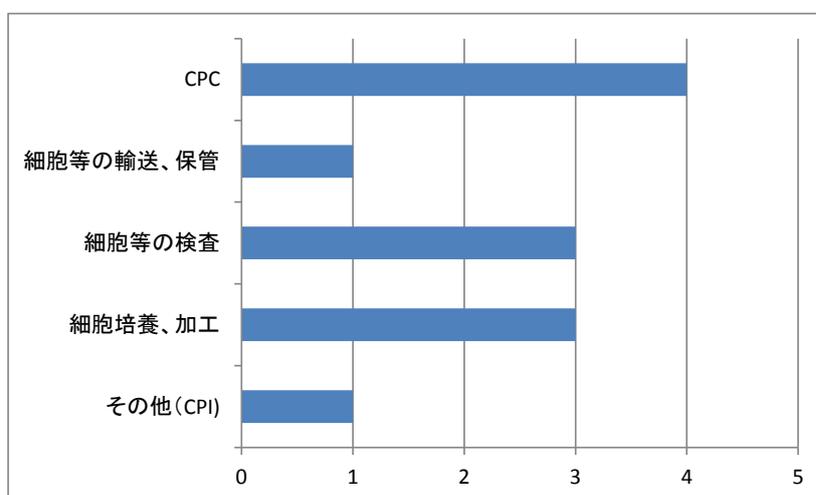
安全性、有効性を検証する主体 (N=12、無回答2)



### ⑨ 医療機関における再生医療向けの設備

回答医療機関においては、再生医療向けの設備として、CPC、細胞培養・加工、細胞等の検査の設備を有している。培養表皮を利用しているのみの施設ではこれらの設備はあまりないが、臨床研究や臨床試験を行う大学では保有率が高いことが伺える。

医療機関における再生医療向けの設備 (N=7)



⑩ アンケート全般から得られる示唆

自由記述の結果を含めて、アンケート全般から得られる示唆として以下のことが挙げられる。(インタビュー調査から得られる示唆と重複する部分は割愛)

- ・ 他家製品の開発例は少ないが、海外企業の回答を含めて、製品化時には症例数多く、また自家製品より客観的な市販後調査が実施しやすいとの見方がある。
- ・ 細胞の種類は、現在製品化されている企業は体細胞由来が多いが、徐々に体性幹細胞利用の開発が進んでいる。
- ・ 回答組織は多くないが、追跡の期間は数か月～1年、データの保存期間は10年以上という回答が得られた。

## 6. 再生医療分野の患者登録システムについての仮説

### (1) 再生医療分野の患者登録システムの目的

再生医療分野の患者登録システムが果たすべき目的は、再生医療製品に関するデータを収集することで市販後の製品の有効性と安全性を分析し、有効で安全な製品が恒常的に患者に提供される社会環境を構築することである。既存の医薬品や医療機器では根治できない疾患に対する治療方法を提示可能な再生医療製品には、患者をはじめ広く社会から期待が寄せられている。この期待にこたえることができるように、安全でかつ有効な製品が、迅速かつ適切に市場で普及する環境およびシステム整備を行う必要がある。

### (2) 既存の患者登録システムの実態と再生医療分野への示唆

再生医療分野の患者登録システムを構築するに当たっては、既存の患者登録システムからの示唆と、再生医療分野の特殊性の2つの論点が重要である。1点目は、既存の患者登録システムを運用するに当たってどのようなステークホルダー間の調整がなされ、データのインプットはどのようにされ、そのデータがどのように活用されているかについての分析である。本調査では国内外の既に稼働している患者登録システムに対する文献調査、訪問インタビューを元に、個別の患者登録システムの分析を行うことで、既存の患者登録システムの概要を明らかにした。2点目は、再生医療という分野の特殊性を考慮した場合に、どのような患者登録システムが必要であるかについての分析である。本調査では国内外の再生医療製品を扱う企業、病院、有識者に対するインタビューを実施することで、再生医療分野においてあるべき患者登録システム像を整理した。なお、本項ではサマリとしてこれら2点を整理すると同時に、これらを踏まえた上で実際にどのような再生医療分野の患者登録システムを構築すべきかについての、仮説展開を行った。

患者登録システムの全体像を示す上では、その患者登録システムの運営側の視点、入力側の視点、利活用側の視点の3つの視点に分けることが必要である。これは、運営側、入力側、利活用側では、それぞれを実施する主体が異なっているためであり、それぞれの主体において論点が分かれるためである。また、これらの3者はたがいに独立して存在するのではなく、患者登録システムが果たすべき役割を軸として、互いに影響を与え合うものである。例えば再生医療製品は新たな医療の分野であり、幅広いデータを蓄積し、そのデータが広く利活用されることで再生医療に対する理解を深めることが望まれるが、それを達成するためにあるべき運営、入力、利活用の方法というのは自ずと規定されるものと考えられる。

既存の患者登録システムの運営・入力・利活用に沿った論点図

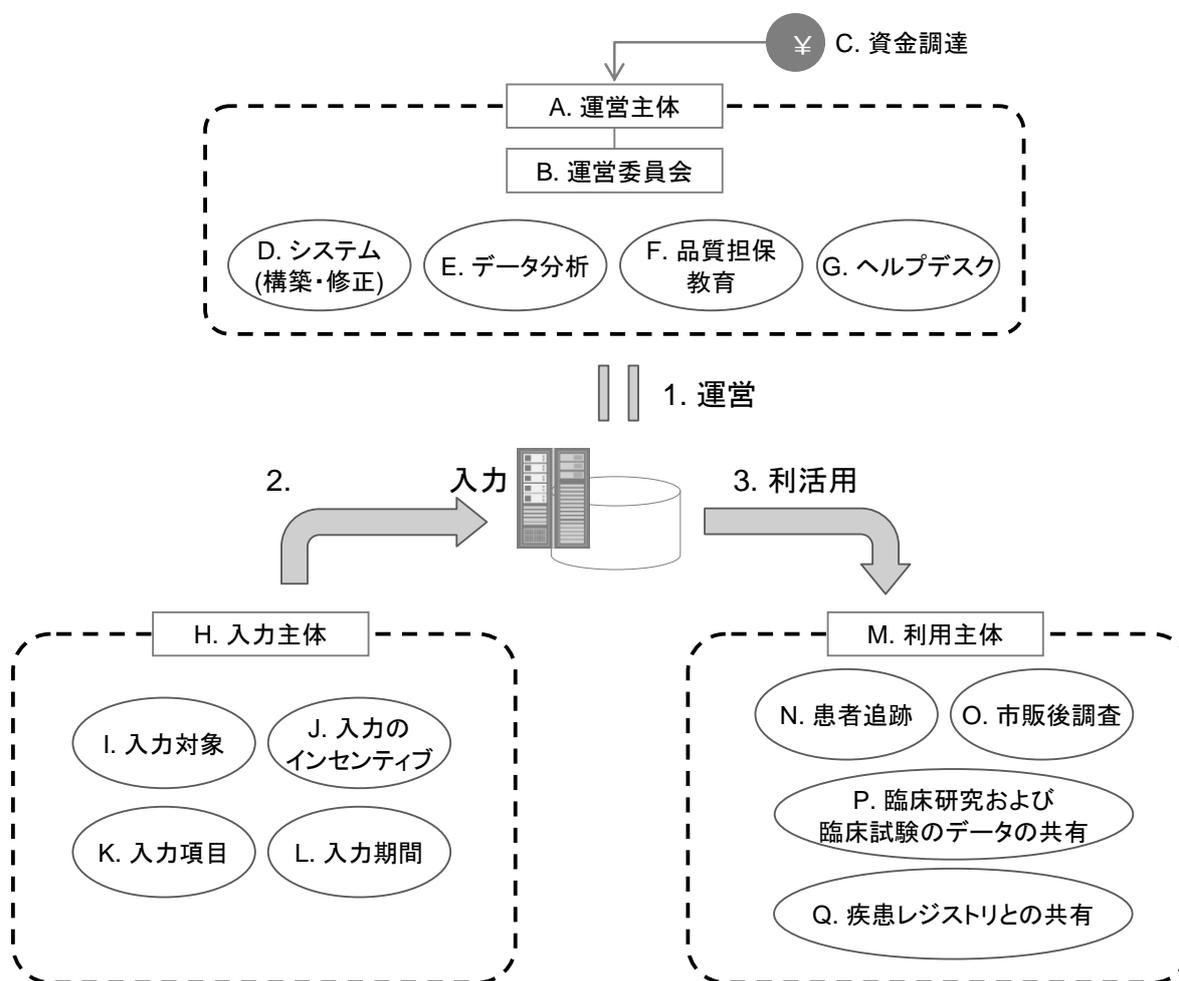


表 再生医療市販後患者登録システムへの示唆

		既存の患者登録システムからの示唆	再生医療において考慮すべき事項	再生医療分野の患者登録システム構築における仮説
運営	A.運営主体	●国、公的機関、学会、企業、研究機関・病院など、多数場合が存在	●公的な機関が実施することが望ましく、国や学会が候補となる	●立ち上げとその後の一定期間は国が主体、その後学会に引き継ぐ
	B.運営委員会	●学会、大学、医師、看護師、規制当局、データベース構築者、企業(業界団体)、患者団体などが候補	●再生医療学会を軸とし FIRM、MHLW、PMDA 等が関与	●左記に加えてデータ解析を行う大学とデータベース構築者
	C.資金調達	●国、学会、企業、研究機関・病院の中から1つあるいは複数	●公共性が高く、国が基本的に負担すべき。企業の市販後調査は企業が負担すべきとの意見もあり	●再生医療製品の普及に応じ、手術料金に上乗せして徴収することも考慮
	D.システム(構築・改修)	●運営主体が改修する場合(紙媒体)とベンダーに依頼する場合(システム)が存在	●Web 登録システムで、初期段階は即座にシステムを改修できる体制が望ましい	●運営主体が場合によってはベンダーを内包しつつ、密に連携することが望ましい
	E.データ分析	●市販後調査の場合は運営主体が分析して当局に、レジストリは運営主体が分析し、ある程度をステークホルダーに公開	●再生医療は新しい分野であり、入力のインセンティブのためにも分析したデータを広く公開すべき	●運営主体が大学等と協力して分析したうえで、広く公表することが望ましい
	F.品質担保・教育	●システム側の工夫、運営主体のチェック機能、施設責任者の設置、教育のうちいくつかを並行して実施	●データの品質担保は極めて重要であり、複数の手段を組み合わせた品質の担保方法を考慮すべき	●システム側の工夫、運営主体のチェック機能、施設責任者の設置、教育を並行して実施する必要あり
	G.ヘルプデスク	●何らかの形で設置されている	●問い合わせ窓口は必要	●初期は利用者が少ないため兼務となる可能性が高いが、設置することが望ましい
	H.入力主体	●病院の医師、看護師、入力担当者、患者本人	●医療従事者側(医師、看護師、入力担当者)に加えて、患者と製造メーカーも必要	●医療従事者、製造メーカー、患者の3者が入力。多忙な医師に代わるメディカルスタッフを設定することが望ましい
入力	I.入力対象	●基本的に上市済の製品	●上市済の製品に加え、個別医院により実施される細胞療法や、臨床研究、臨床試験とのデータリンクも考慮すべき	●同左

	J.入力のインセンティブ	●金銭、情報のフィードバック、医師としての責務、保険償還、法的な指定	●情報の再発信を通じたインセンティブ、一部認定医制度と組み合わせた議論が必要との指摘	●情報のフィードバックを前提に、入力を義務付けることも選択肢
	K.入力項目	●単純な患者追跡のための登録(少数)と安全性・有効性の分析に係る項目(多数)を入力する場合が存在	●有効性に関する分析が可能な情報を収集すべきであり、その中には患者のQOL情報も含まれる	●患者の観察情報、QOLの情報入力は必要だが、項目が多くなるほど、入力の労力の最小化が必要
	L.入力期間	●国内では上市済製品は1年間、他国では製品によってケースバイケースだが、数年程度の入力は患者ごとに実施	●理想的には長期間の入力が望ましい。ただし、経済的、人的負担から長期間の記録は困難との意見もあり	●製品ごとに期間を設定し、各患者に対して少なくとも1年～数年程度は情報入力することが望ましい
	M.利用主体	●システムごとに利用者は異なるが、国、企業、研究機関・病院、患者が利用	●同一システムで複数のステークホルダーが利活用できる形式が望ましい	●国、企業、研究機関・病院、患者が同一のシステムにアクセス可能な形式が望ましい(ただし、利用目的や利用範囲は異なる)
活用	N.患者追跡	●追跡期間は1年から数年。ただし、転院時には患者の個人情報関係から追跡困難となるケースが大半	●患者にコード番号を割り振り、匿名化を行い、可能な限り長期間追跡すべき	●患者は匿名化し、転院等があっても数年程度は追跡可能な体制が望ましい
	O.市販後調査	●通常、企業が情報収集し、有効性と安全性を分析。学会主体のレジストリも分析するが、結果が企業の市販後調査へと直接的に活用されているわけではない	●有効性と安全性は、企業単独での分析結果によって評価すべきではなく、アカデミアの知見や分析も活用すべき	●同左
	P.臨床研究及び臨床試験データの共有	●臨床研究及び臨床試験とのデータ共有はなされていない	●データ共有は望ましい。ただし、患者の個人情報の取扱いの制約や、データ形式の不一致から困難との意見もあり	●個人情報の匿名化やデータ形式の共通化等により、データ共有可能であることが望ましい
	Q.疾患レジストリとの共有	●データ形式や登録項目が異なるため、疾患レジストリとはデータ共有できていない場合が大半	●データ共有は困難だが、共有できることが望ましい	●既存の疾患レジストリとの互換性も加味してシステム構築すべき

図 再生医療患者登録システムの全体像仮説

