

2023年11月13日（月）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品創出のための官民対話資料

資料 3 - 5

イノベーションの推進に向けた今後の方策について

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）

代表理事会長 志鷹 義嗣

イノベーションの推進に向けて期待する今後の方策①

再生医療等製品におけるドラッグラグ・ロス回避し、再生医療分野の普及・産業化を推進するため、以下に示す課題の検討をお願いしたい。

	現状の課題	今後の検討要望 / 政府への期待
規制制度	<ul style="list-style-type: none"> 製品の多様性を踏まえた規制が整備途上 	<ul style="list-style-type: none"> <u>生原基、カルタヘナ対応等の運用改善および規制調和の推進</u> 再生医療等製品の多様性（医薬品等との相違、モダリティの違いによる多様な特徴）を考慮した既存制度にとらわれない制度設計/運用改善 <u>条件及び期限付承認制度の建設的な見直し（開発予見性の向上、市販後計画のガイダンス策定）</u>
価格制度	<ul style="list-style-type: none"> 製品の多様な価値（特長）が価格として評価されていない 製品を上市しても十分な収益が得られず、新たな投資が困難 	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療等製品の多様性および価値（特長）を反映した価格制度の検討の推進 国内で研究開発投資サイクルを持続的に回しうる価格制度および企業支援の検討

下線の項目は国の施策として検討が進んでいるものの、解決には至っておらず、引き続きの取り組みが必要

イノベーションの推進に向けて期待する今後の方策②

	現状の課題	今後の検討要望 / 政府への期待
製造基盤強化	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療製造拠点が整備途上 	<ul style="list-style-type: none"> グローバルに通用する<u>遺伝子治療製造拠点の整備</u>並びに、研究初期段階からの（プロセス開発、知財等に関わる）産学連携
人材育成	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療に係る人材の不足 	<ul style="list-style-type: none"> 産学官における人材流動性の向上（広範な経験・高い視座を有する人材の交流促進、スタートアップへの人的伴走支援を行う企業へのインセンティブ等） <u>医工連携等を含むrTR^{*1}推進（シーズ/プロセス開発・改良、製品製造等）</u>を担う人材の育成強化
原材料安定供給	<ul style="list-style-type: none"> 他家細胞の原材料は輸入に依存しており、地政学的リスクを内在 	<ul style="list-style-type: none"> <u>グローバル品質の細胞原料調達エコシステムの構築</u>支援 産官学共同での原料供給に対する国民理解の向上

*1：リバーstransレーショナルリサーチ
 下線の項目は国の施策として検討が進んでいるものの、解決には至っておらず、引き続きの取り組みが必要

イノベーションの推進に向けて期待する今後の方策③

	現状の課題	今後の検討要望 / 政府への期待
医療機関 支援	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療を提供する医療機関への診療報酬が十分ではなく、普及の障壁となっている 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関での再生医療特有の手技や体制整備（原材料採取、細胞調製、保管、カルタヘナ対応等）への適切な対価（手技料や施設体制加算等）<u>の設定</u>
医療データ 利活用	<ul style="list-style-type: none"> RWD^{*2}の利活用環境が整備途上 	<ul style="list-style-type: none"> <u>RWD利活用に関する課題^{*3}の解決</u> RCT^{*4}が困難な場合のRWD活用方法に関するガイダンスの策定（治験デザインの考え方、データの品質担保）

*2：リアルワールドデータ

*3：医療データの標準化およびデータ連結、信頼性/真正性に係るGL策定、個人情報^の二次利用に係る民意の醸成および制度化等

*4：ランダム化比較試験

下線の項目は国の施策として検討が進んでいるものの、解決には至っておらず、引き続きの取り組みが必要

参考資料

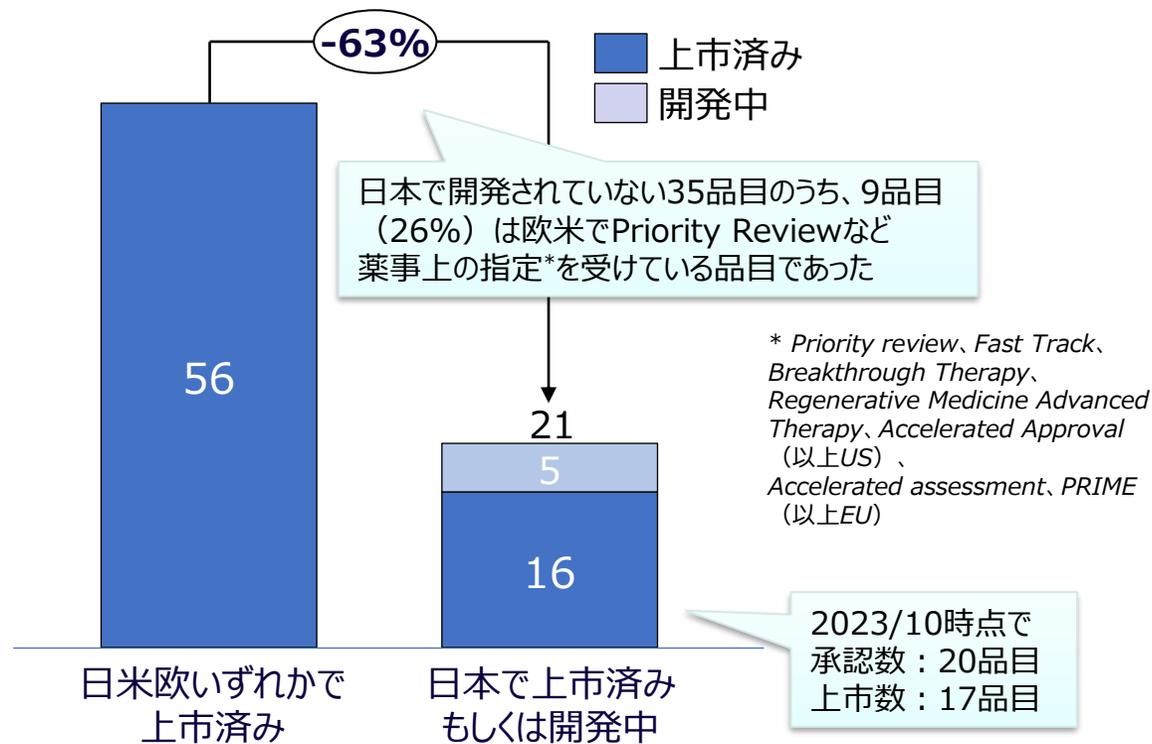
日米欧での再生医療等製品の上市・開発状況

- 日米欧既承認の再生医療等製品の内、63%は本邦では開発されていない*1
 - 欧米でP3実施中の再生医療等製品に関し、日本でも開発が行われているものは2割に満たない
- *1 欧州はEUとUKとスイス

日米欧で承認済み製品の日本での上市・開発状況

2023年2月時点

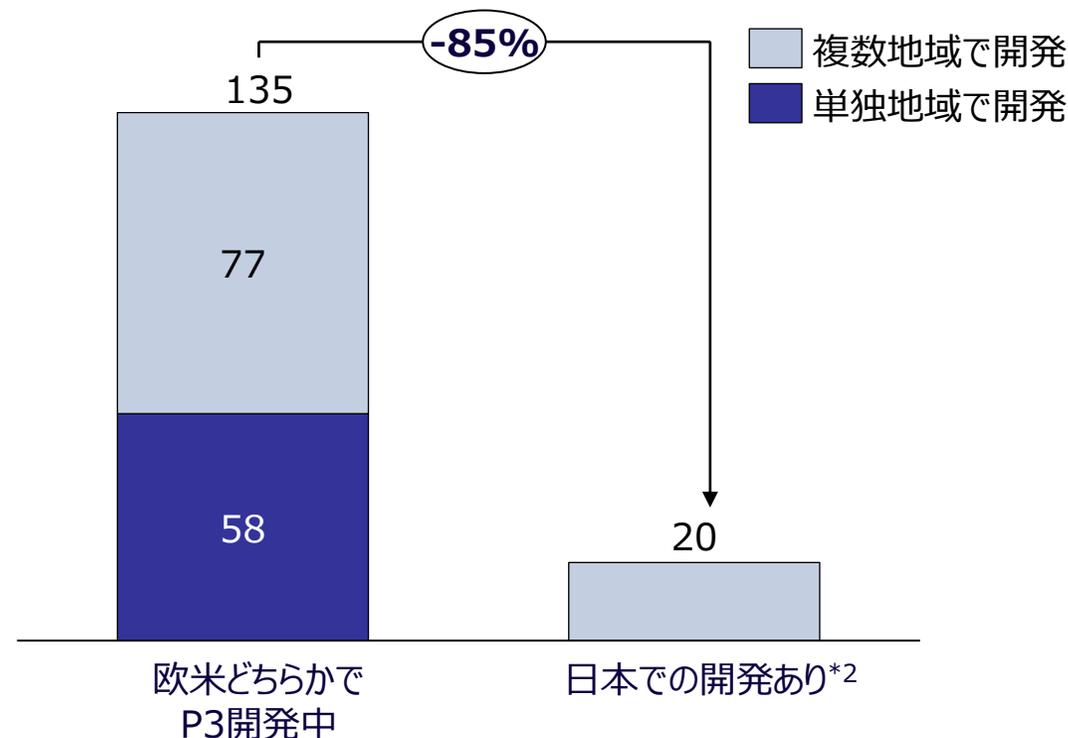
製品数



欧米でP3実施中の再生医療等製品の日本国内での開発状況

2023年3月時点

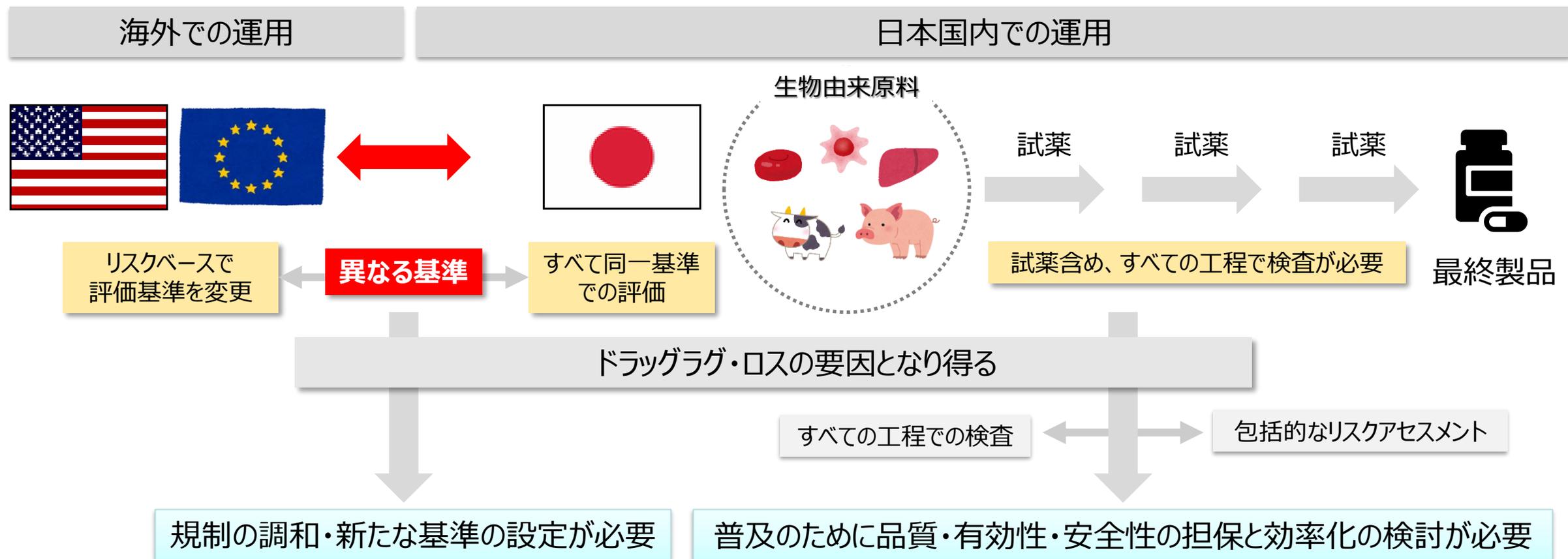
パイプライン数



【規制制度】生物由来原料基準

生物由来原料基準

- 医薬品等に使用される生物に由来する原料等について、使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めたもの
- 細菌・真菌・ウイルス等の感染リスクから、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的としている



【規制制度】カルタヘナ法

《遺伝子組換え生物等の臨床使用の規制の比較》

	日本	米国	欧州
カルタヘナ議定書※1 批准	○	×	○
環境影響評価	必要	必要	必要
環境影響評価 の時期	臨床試験開始前 承認申請時※2 <small>※2 臨床試験時と使用規程が異なる場合</small>	承認申請時	臨床試験開始前※3 承認申請時 <small>※3 EU指令 Directive 2001/18/ECが運用</small>

※1 遺伝子組み換え生物等の国境を越える移動に関する手続きなどを定めた国際的な枠組み

出典：健康・医療戦略本部 第4回 再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会 資料2-2を改変 https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/saisei_saibou_idensi/dai4/siryoku2-2.pdf

近年、厚生労働省 医療機器審査管理課、PMDAにより、カルタヘナ第1種使用規定の運用改善がなされた



安全性が確認されている低リスクウイルスベクターの遺伝子治療用製品では、臨床試験開始前の評価を免除し、迅速に治験を開始できるようにする等、更なる調和により再生医療のグローバル展開につながる

【規制制度】多様性を考慮したルールと適時・適切なアップデートの必要性

再生医療等製品（細胞医療の例）

自家細胞	↔	同種細胞（他家細胞）
	×	
多能性期待	↔	単能性期待
	×	
3次元組織	↔	細胞懸濁液
	×	
細胞自体による組織再生	↔	生理活性物質による効果発揮
	×	
持続性・永続性効果	↔	一過性効果
	×	
手術（移植）	↔	注射（点滴）

既存の医薬品とは異なる特徴の掛け算で多様性が高い

再生医療等製品の開発



- ✓ 再生医療等製品の開発や産業化には、製品の多様性を考慮した多様なルールが必要
- ✓ 医薬品・医療機器における既存のルールや承認時のルールに縛られるだけでは、多様な価値を患者さんに届けられない。また、研究開発のコスト増や期間延長になり得る
- ✓ リアルワールドでの経験やエビデンスの蓄積等に合わせて、適時・適切にルールを変えるためのRule of rulesが必要

【規制制度、医療機関支援】再生医療等製品特有の様々な制約（例）

- 実際の使用にあたり、再生医療等製品特有の様々な制約が存在する

カテゴリー	現状の製品における制約の例
使用制限	✓ 重症熱傷の治療において使用枚数の上限が50枚に制限されている
施設要件	✓ 施設基準として膝関節手術を年間100症例以上の施設に制限されている
原料供給 製品提供	✓ ボランティアドナーからの細胞原料（新鮮骨髄液）の安定供給確保、国内 需給体制が未構築である ✓ 患者からの自家細胞入手後に、患者が死亡する等により投与ができない
条件及び 期限付承認	✓ 条件及び期限付承認のため計画数量内での販売となる
医療機関の 技術料	✓ 品質を担保した環境で運用するために必要な部屋・設備・機器・人を維持するための施設体制加算などが認められていない ✓ 病院においてウイルス拡散防止策が必要だが、その技術料が認められていない
倫理的な 対応要請	✓ 規格外品は治験として提供している
適応患者の スクリーニング	✓ 早期発見、早期治療のために、新生児マススクリーニングの拡充が必要である
最適使用推進 ガイドライン	✓ メーカー側の意見をインプットする機会がなく、結果として承認時から想定外の クライテリアを課されることがある

【規制制度、医療機関支援】ミスマッチを解消するためのRule of rulesの必要性

	使用制限	施設要件	倫理的な対応要請	医療機関の技術料
現状	<ul style="list-style-type: none"> 安全性の確認のため、当初の使用可能枚数が20枚程度に制限 データの蓄積により上限50枚に緩和 	<ul style="list-style-type: none"> 安全性の確認のため、年間100例以上の膝関節手術を実施する病院でのみ、自家培養軟骨を用いた治療が実施可能 経験を積んだ医師も他の実績の無い病院に移ると治療できない 	<ul style="list-style-type: none"> 自家細胞製品の製造は、原料となる患者さんの細胞の状態に大きく依存（製造失敗のリスク高） ある程度承認基準から外れても倫理的な観点から投与が望まれ、治験下での投与を実施している 	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療と既存の医療の違いが浸透しておらず、細胞移植の点滴と通常の点滴が診療報酬上同じ金額。 診療報酬上で十分に手当てされていない項目がある（自家細胞製品における細胞採取、カルタヘナ法対応など）
ミスマッチ	<ul style="list-style-type: none"> さらにデータが蓄積しているものの、上限が変更されない 上限を超えた分は企業の負担 	<ul style="list-style-type: none"> 全体の症例数が増え、データが蓄積されたにも関わらず、施設要件に変更なし 	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請時不明だった製造時のバラツキと、倫理的な観点での投与の必要性のバランスが考慮されていない 	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療と既存の医療の違いが考慮されていない
あるべき姿	<ul style="list-style-type: none"> 適時適切なルール変更が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 適時適切なルール変更が可能 	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療特有の課題によるリスクとベネフィットを考慮した対応 	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療と既存医療の違いを考慮した適切な手当てが必要

承認時のルールや医薬品・医療機器における既存のルールに縛られることで、普及の妨げになっている様々な制約がある。しかし、これらを適時・適切に変えるためのルール（Rule of rules）が存在しない

【規制制度・薬価制度】再生医療等製品に特徴的な品質試験に関する課題

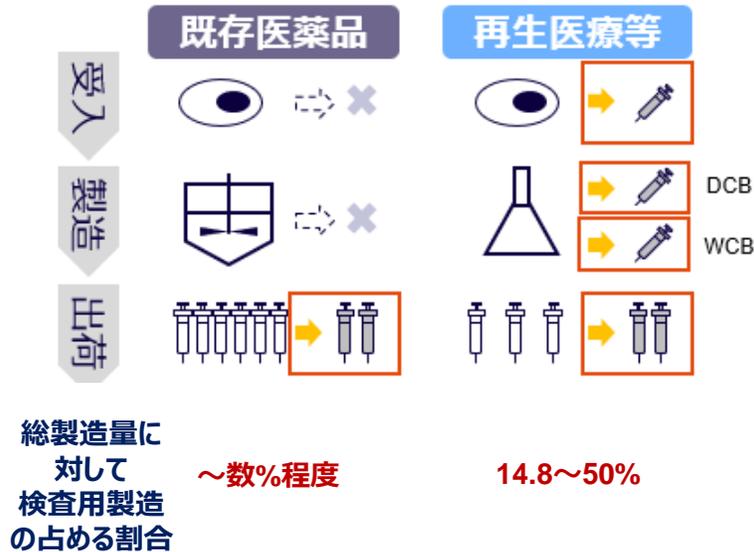
【要望】試験検査用や参考品の占める割合が高いことを考慮した運用

【背景】

再生医療等製品は、最終製品に対する試験のみから製品の品質を恒常的に確保することは困難であるため、製造工程における品質管理戦略が求められている*。また、再生医療等製品は概ね少量生産である。これらの特性の結果、製造工程の品質確保のため総合的に**検査用製造の割合が高くなる**。

*再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス（平成28年6月27日事務連絡）

最終製品のみではなく製造工程中の検査が必要であるため
総製造量に対して検査用製造の占める割合が高い



再生医療等製品における品質検査コスト

■ 総製造量に対して検査用製造・参考品数量の占める割合が高い

- 再生医療等製品の「総製造量に対して検査用製造の占める割合」は、**総じて高い傾向にあり、かつ製品によってばらつきがある**ことが示唆された
 - ✓ 「2023年8月時点で既承認の再生医療等製品（3社3製品）」について、総製造量に対する検査用製造の占める割合は、14.8~50%**
(参考) 抗体医薬は0.2-1万本（1ml/本）に対し200-300本と数%程度）***

■ 検査単価が高い†

- ウイルス否定試験に関しては、受託可能なプレーヤーの絶対数が少なく、また海外への外注が必要な場合も多いことから、**委託単価が一般的な試験よりも高い**

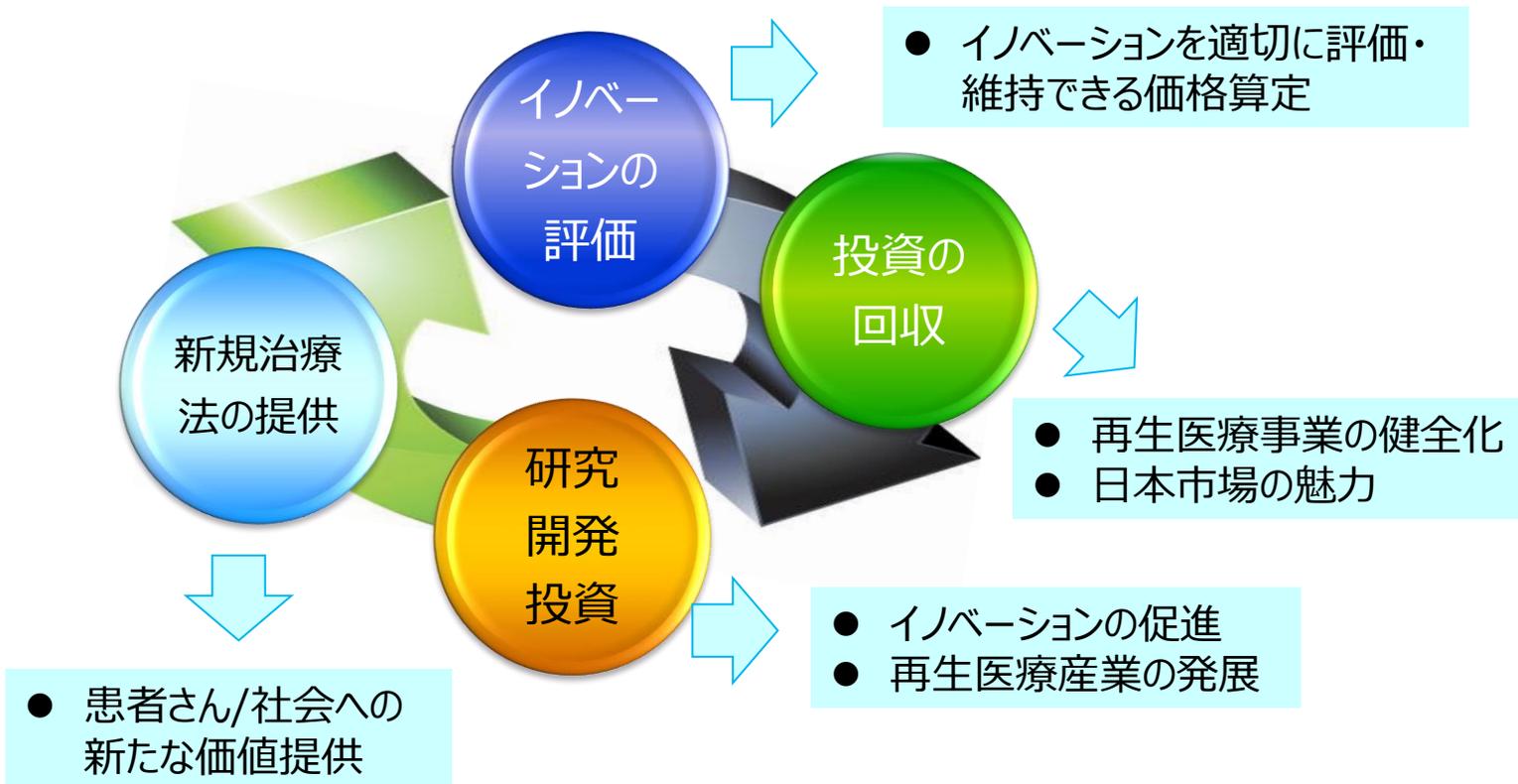
**出所：FIRM調べ（既存の再生医療等製品をもつ製造販売企業のうち、回答が得られた3社3製品）

***出所：7/5中医協薬価専門部会 FIRM意見陳述資料（アサー・ディ・リトル分析）

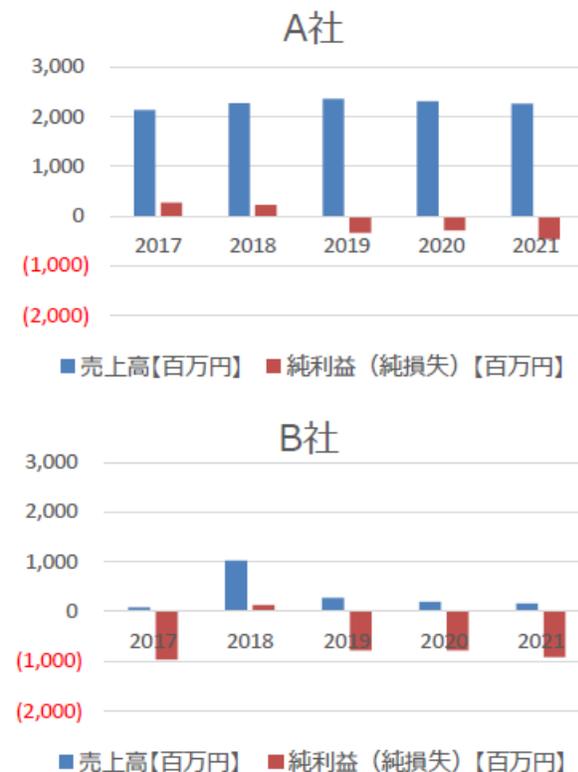
†出所：有識者インタビューよりアサー・ディ・リトル分析

【価格制度】再生医療等製品独自制度の必要性について

- イノベティブな治療を患者さんに届けるため、企業は研究開発投資のサイクルを回し続ける必要がある
- 一方で本邦で再生医療等製品を上市しても、企業が次の研究開発投資をすると赤字になっており、将来、本邦発の製品のドラッグラグ・ロスを生まぬためにも価格制度の見直しが急務と考える



再生医療等製品を開発する企業の財務状況例



【価格制度】再生医療等製品の特長・特徴を反映した価格制度

- 再生医療等製品の特徴は、価値に反映すべき「特長」と、上市時点の価値を不確かなものとする「特徴」、価値に反映できない「特徴」に分類される
- 価値を反映できる独自の価格算定方式が必要

項目	具体例	対応
価値に反映すべき「特長」	<ul style="list-style-type: none"> 疾患を根治できる（臨床的・直接的） 介護から解放（臨床的・間接的） 難病患者が疾患から解放（倫理的） 生産性損失が軽減され保険料収入や税収も増加（経済的） 革新性の高いモダリティの実用化が進むことで、将来の国内産業発展に貢献する（産業的） 	医療費や社会的価値に基づいた価格算定
多様な価値を不確実化させる「特徴」	<ul style="list-style-type: none"> 上市時点では有効性・持続性等のエビデンスを十分に取得できない 	既存治療に対する付加価値を上市後にも反映できる仕組み
価値に反映できない「特徴」	<ul style="list-style-type: none"> 製造原価が高い バリューチェーンが複雑（アカデミアや医療機関、多くの周辺産業との連携） 患者アクセスが制限される 	<ul style="list-style-type: none"> ✓原価計算方式への適切な反映 ✓各種規制の緩和 ✓診療報酬の改定

再生医療等製品の「特徴」
多様なモダリティで構成される

提言

再生医療等製品の特徴・特長を踏まえた独自の価格算定制度が必要

提言

独自制度導入までの暫定的・緊急的な対応策として、再生医療等製品の特徴を現行算定方式に反映すべき

関係省庁・学会との議論中

【製造基盤強化、人材育成】製品化を見据えた研究開発初期からのプロセス開発



＜現状＞

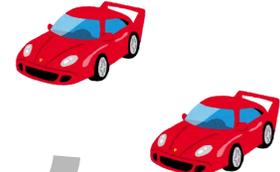
スーパーカー



- サイエンス重視
- 少量生産
- 経験豊富な人に依存した製造
- 規制への理解不足
- 人材不足

- 製品化に向けたプロセスの躓き（均質性の確保が困難、COG等）
- CDMOへの技術移転の失敗（GMP化に時間、熟練工依存等）
- プロセス変更による細胞特性の変化（Process is product）

- 有効性が示せても、生産コストが高く採算割れ
- 商用に向けた拡大生産が困難



- 上市後の変更の煩雑さ

Biomufacturingの谷

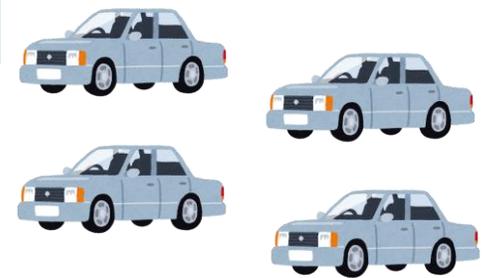
製品化を見据えたプロセス開発・品質確保
Pharma Capabilityによる伴走支援

Rule of rulesの必要性
(いかにプロセスを変更していくか?)

- 各地域の規制に準拠したプロセス開発
- 技術移転可能なプロセス（機械化等）
- スケールアップ・アウト可能なプロセス

- 上市後の変更ハードル低下

＜あるべき姿＞



一般車

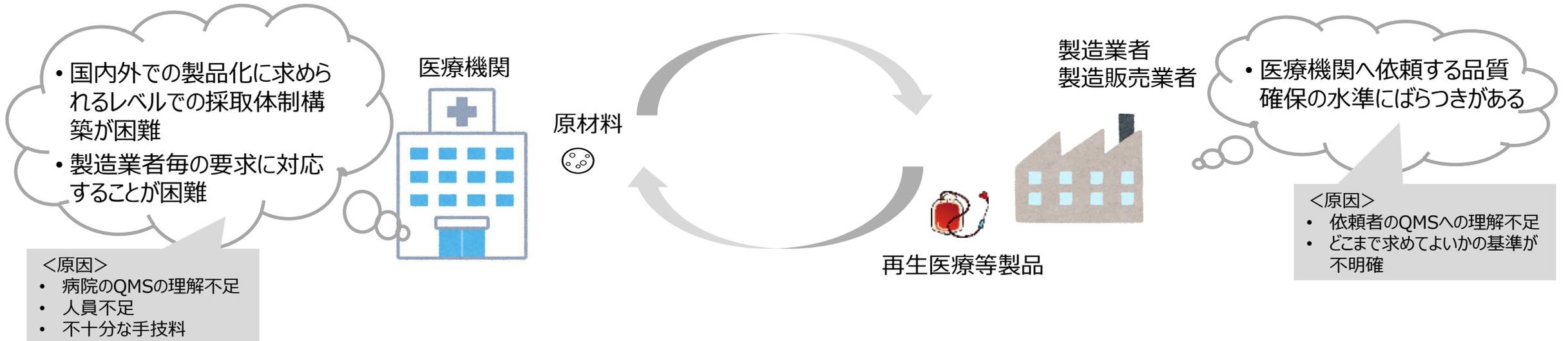
【原材料安定供給】国際的に通用する品質が確保された原材料の供給

医療機関で採取等が行われた原材料の品質確保について

<現状>

- 医療機関で採取・調製・保管等が行われた原材料の品質確保は製造業者の責務
- 日本では原材料採取・調製・保管等、病院で行う行為に対する規制や認定制度がない
- そのため、原材料の品質確保に時間を要する、海外基準に適合しない、などのリスクがある

海外での開発のハードル
になっている



病院に対する十分な手当て（手技料）、原料を採取する医療機関の日本版品質マネジメント指針の策定とその浸透、国際的に通用する施設認定制度の導入、による原材料の品質確保の推進が必要

国内の実態と海外のFACT/AABB等の要求事項のギャップ分析を実施し、日本版品質マネジメント指針の策定が望ましい

【医療機関支援】再生医療等製品に係る診療報酬点数

採取 調製 投与/移植 カルタヘナ

製品名 (収載年)	原材料			投与・移植		
	採取点数	当初準用点数	点数に対する課題	投与・処置等点数	当初準用点数	点数に対する課題
ジェイス (2007)	<ul style="list-style-type: none"> • K000創傷処理又はK000-2小児創傷処理(6歳未満) 450~7,170点 *移植に至らなかった場合のみ算定可能 	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> ✓当初は点数がなかったが、キットに分かれたことにより移植に至らなかった時のみ付くようになった 	<ul style="list-style-type: none"> • K014 皮膚移植術(生体/培養) 6,110点 	<ul style="list-style-type: none"> • K014 皮膚移植術(生体) 6,110点 	<ul style="list-style-type: none"> (N/A) *他の手技で点数が付いているため
ジャック (2012)	<ul style="list-style-type: none"> • K126-2自家培養軟骨組織採取術4,510点 	<ul style="list-style-type: none"> • K126脊椎, 骨盤骨(軟骨)組織再手術2その他のもの 4,510点 	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> • K059 骨移植術(軟骨移植術を含む)4自家培養軟骨移植術 14,030点 	<ul style="list-style-type: none"> • K059 骨移植術(軟骨移植術を含む)1自家骨移植術 14,030点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓技術が適切に点数に反映されていない
ハートシート (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • K000創傷処理又は K000-2小児創傷処理(6歳未満)筋肉に達するもの 1,680点 *現状小児適用はなし 	<ul style="list-style-type: none"> • D417組織試験採取, 切採法1 皮膚, 筋肉(皮下, 筋膜, 腱及び腱鞘を含み, 心筋を除く) 500点 *提案はK126-2 4,510点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓骨格筋採取の点数が低すぎる ✓血清採取の点数の設定なし 	<ul style="list-style-type: none"> • K605-5骨格筋由来細胞シート心表面移植術 9,420点 	<ul style="list-style-type: none"> • K539心膜切開術 9,420点 *提案はK059 4 14,030点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓シート調製の点数設定がない ✓投与の点数が低すぎる
テムセルHS 注 (2015)	(N/A)	(N/A)	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> • 点滴注射(G004) 97点 	<ul style="list-style-type: none"> • 点滴注射(G004) 97点 *1日分の注射量が500mL以上の場合 	<ul style="list-style-type: none"> ✓保管に関する点数がない ✓細胞調製に関する点数がない
ステミラック 注 (2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 末梢血採取: K920-3自己血貯血イ(200mLごとに)(1)液状保存の場合 250点 • 骨髄採取: K921-2間葉系幹細胞採取(一連につき) 17,440点 	<ul style="list-style-type: none"> • 末梢血採取: K920-3自己血貯血イ(200mLごとに)(1)液状保存の場合 250点 • 骨髄採取: K921造血幹細胞採取(一連につき)の1(骨髄採取)の口(自家移植) 17,440点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓末梢血採取に対する点数が低く、採取に必要な器具や、体制、衛生管理などの費用が現状ではまかなえず、医療施設が赤字になる 	<ul style="list-style-type: none"> • K922-3 自己骨髄由来間葉系幹細胞投与(一連につき) 22,280点 	<ul style="list-style-type: none"> • 点滴注射(G004) 97点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓「K922造血幹細胞移植 2末梢血幹細胞移植 自家移植の場合 30,850点」に該当すると考えているが「点滴注射(G004)としての手技料97点」しかなく、投与に必要な器具や衛生管理などの費用がまかなえず医療施設は赤字になる
キムリア (2019)	<ul style="list-style-type: none"> • K921-3 採取、細胞調製及び凍結保存を行う場合 19,410点 	<ul style="list-style-type: none"> • K921 造血幹細胞採取(一連につき)-2 末梢血幹細胞採取の口 自家移植の場合 17,440点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓原則として1回のみのため複数回採取の際に不足 ✓細胞調製(凍結)のための点数がない 	<ul style="list-style-type: none"> • K922-2CAR発現生T細胞投与(一連につき) 30,850点 	<ul style="list-style-type: none"> • K922造血幹細胞移植の2末梢血細胞移植の口自家移植の場合 30,850点 	<ul style="list-style-type: none"> (N/A)
コラテジェン (2019)	(N/A)	(N/A)	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> • 皮内, 皮下及び筋肉内注射(G000) 20点 • 超音波下肢血管(D215) 450点 	<ul style="list-style-type: none"> • 皮内, 皮下及び筋肉内注射(G000) 20点 • 超音波下肢血管(D215) 450点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓注射箇所数の同定と注射箇所数に対して点数が低い
ゾルゲンスマ (2020)	(N/A)	(N/A)	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> • 点滴注射(G004) 97点 	<ul style="list-style-type: none"> • 点滴注射(G004) 97点 	<ul style="list-style-type: none"> ✓カルタヘナ対応が必要
ネビック (2020)	<ul style="list-style-type: none"> • K246角膜/ 強膜縫合術 2,980点(準用中) 	<ul style="list-style-type: none"> • K246角膜/ 強膜縫合術 2,980点 	(N/A)	<ul style="list-style-type: none"> • K259角膜移植術 54,800点(準用中) 	<ul style="list-style-type: none"> • K259角膜移植術 54,800点 	(N/A)

2022年の診療報酬改定で対応

2022年の診療報酬改定では対応されず

診療報酬が十分でなく医療機関側で持ち出しとなるため、再生医療の普及の妨げとなる

【医療機関支援】診療報酬に係る整理

再生医療等製品
共通

手技

施設・体制

製品毎

①原材料採取
(手技により
個々に算出)

②細胞調製
(手技によるレベル分け)
a)ハートシート (最終製品の調製)
b)CAR-T (造血・免疫細胞療法学会提案) (原材料の調製)
c).....

④投与・移植
(手技により
個々に算出)

③凍結保存
CAR-T時 (造血・免疫細胞療法学会提案)
(原材料の凍結保存)

原材料の保管
(手技により個々に算出)

⑤遺伝子治療加算
(リスク・ベクターによる
レベル分け)
a)腫瘍溶解ウイルス
b).....
c).....
d).....

(AdVワクチン等、対応外とする議論)

⑤カルタヘナ対応
a) ゾルゲンスマなど

⑥再生医療体制加算
基本点数
+レベルに合わせて追加加算
1)FACTレベル (CAR-T等)
2)ハートシート
(最終製品の調製でCPC必要)
3)関連学会の要求レベル
(人、場所、機器)
4).....
5).....

(メリットの整理)

直近で議論が必要

長期的に議論が必要

長期的かつ各方面との議論が必要

都度議論が必要

- 都度の手技、人件費、施設・設備・備品・消耗品使用料、維持費用については、関連学会から診療報酬改定を提案
- 施設・大きな設備の初期費用・維持費用は、新たな施設体制加算などを検討

バイオ医薬品の産業強化に向けて－再生医療等製品の普及と産業化－

“ドラッグラグ・ロス”の問題の解消や再生医療等製品の普及と産業化を図るため、
産業界や政府が検討すべき課題

1. 法規制等の環境整備

(1)カルタヘナ法、生物由来原料基準および
その他関連法規制
▶規制改革やより柔軟な運用、関連規制の順次見直し

(2)先端技術開発の加速とその利用の促進

▶臓器チップなどの先端技術を
製品開発時の評価等へ利用
・ガイダンス作成
・開発支援

(3)施設認定制度の導入

▶原材料の品質確保のため
国際的に通用する第三者評価による
医療機関の施設認定制度導入

(4)規格外品提供の仕組みづくり

▶代替療法がない唯一の治療選択肢の場合に
提供できる持続可能な枠組みを整備

(5)輸出入時の手続き短縮

▶事前申請により追加書類検査や貨物検査を対
象外に

(6)国民への理解深化と適切な情報発信

2. イノベーションの評価

▶新たな価格算定方式の導入

3. 製造設備・人材育成の強化

▶国際競争力のある国内CDMO育成
▶サポーターイングインダストリー強化
▶大学・高専・企業での人材育成

4. スタートアップ支援の強化

▶企業によるメンタリング等の伴
走支援等
▶生産施設の共有等によるコスト
負担軽減策の導入

Keidanren
Policy & Action

一般社団法人日本経済団体連合会
バイオエコノミー委員会
企画部会