

資料 5 - 5

薬事戦略相談への期待

2011年5月20日

日本バイオテック協議会

設立趣旨

官民対話を通じてバイオテックの推進を図り、我が国の医療への貢献及び医療産業及び会員各社の健全な発展に寄与すること

(日本バイオテック協議会ホームページ <http://samurai-biotech.jp/>)

日本バイオテック協議会 会員22社

アキュメンバイオフーマ(株)、アリジェン製薬(株)、アンジェスMG(株)、(株)イーベック、(株)オステオファーマ、
オンコセラピー・サイエンス(株)、オンコリスバイオフーマ(株)、(株)カイオム・バイオサイエンス、
カルナバイオサイエンス(株)、クリングルファーマ(株)、(株)セルシード、(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、
(株)ツーセル、(株)デ・ウエスタン・セラピテクス研究所、ナノキャリア(株)、(株)日本ステントテクノロジー、
ノーベルファーマ(株)、(株)メディネット、(株)UMNファーマ、ラクオリア創薬(株)、(株)レグイミューン、(株)ロングライフ

1

バイオテック企業

事業分野	①医薬品 ②医療機器 ③再生・細胞医療
起 源	①大学・公的研究機関発 ②スピンアウト ③独立系
事業ステージ =研究開発ステージ	① 非臨床 (探索研究～応用研究) ② 初期臨床 (POC以前) ③ PⅢ以後 (検証試験から商業化以後)

補足) バイオテック企業の事業分野、起源、事業ステージは多種多様である。

共通する使命

- ◆ 新しい医療技術による国民健康の向上
- ◆ その結果或いは条件として、魅力ある産業の育成
 - アンメットメディカルニーズ
 - 革新的な医療技術、治療手段

2

PMDA相談に対する バイオテック企業のフラストレーション

1. PMDAの理念がきちんと内部で徹底されているか？
 - ◆ 「国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、医療の進歩を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行します。」
2. 医療技術創出による患者ベネフィット・リスクを考量しているか？
3. 医療技術創出による産業育成 = 国益を考えているか？
 - ◆ 問題指摘型 → 問題解決型
 - ◆ 対決型：企業 vs. 規制当局 → 提案型 = 一緒に考えよう
4. 保身的姿勢 ⇒ 過剰と思われる要求
 - ◆ 治験プロトコル：症例数、デザイン（RCTへのこだわり）
 - ◆ ガイドライン一辺倒：非臨床（動物での安全性）、CMC
 - ◆ 「ない」ことの証明
 - ◆ 非科学的な指導、納得感が持てない押しつけ的要求
 - ◆ 審査官の経験不足（一過性）と、社会の情勢も原因
5. 対面助言から審査にかけて、必ずしも一貫性がない
 - ◆ 審査メンバー変更による影響
 - ◆ 合意事項への責任回避
6. 相談者は顧客である

3

薬事戦略相談への期待

1. 薬事戦略相談のミッションの内部徹底
 - ◆ 「官民が協力して、日本発の新医薬品・医療機器の創出とドラッグラグ・デバイスラグの解消を目指す」
 - ◆ 「開発初期段階から治験、認可に至るまでの開発戦略の相談」
 - ◆ 「親身になって企業の相談に乗り、一緒になって考える」
 - ◆ 薬事戦略相談専任者のみならずPMDA内でのミッション徹底
2. 薬事戦略相談のミッションと実績を社会に定期発信
3. 以下2点を念頭においた新医薬品・医療機器創出のための支援事業
 - ① 患者 ② 産業育成 = 国益
4. 相談結果の一貫性、認可を目指しての責任ある対応
5. 顧客ニーズ、満足度の把握
 - ◆ 相談者による個別相談の評価：直後のみならず定期的に
 - ◆ 当制度の全体的な検証：薬事戦略相談懇談会の継続も視野に
6. その他
 - ◆ （応募件数が多い場合）相談テーマの選抜基準と決定プロセスの公表

4

「薬事戦略相談」に関する要望とニーズ

2011年5月20日 日本バイオテック協議会

内容

- 1) 「薬事戦略相談」に対する日本バイオテック協議会の要望
- 2) 日本バイオテック協議会の会員のニーズ

1) 「薬事戦略相談」に対する要望

今回の制度案は、アカデミアとバイオベンチャーを一括して扱っており、開発の進んだ医療技術や製品を扱うバイオベンチャー企業にとっては、本制度の支援内容が、単に臨床などの開発経験のない方々の支援だけになるのではないかと懸念があり、決して満足できるものではない。バイオベンチャー企業には、独自の医療技術や医薬品の開発に必要な体制を十分に構築した上で規制当局との相談を進めている企業も多い。今回の新しい相談制度では、このような企業における課題についても十分に考慮頂き、バイオベンチャー支援の観点から実態に即した制度になるようお願いしたい。ただし、このことは大学発ベンチャーや設立間もないベンチャーの育成を否定するものではない。

要望は①～⑩に項目別で整理した。(詳細は別紙1)

また、バイオベンチャーは、医薬品、医療機器および再生医療などの分野において、それぞれの抱える課題が異なることから、具体的な例として⑩以降に要望を記載した。

【相談姿勢、専門員採用】

- ① 審査チームのミッションステートメント「親身になって申請側の相談にのり、一緒になって承認要件を作り上げていく」「通例にこだわらずサイエンスを基盤に議論を行う」を公に発信し、特に内部に浸透させて頂きたい。
- ② 助言の一貫性および合意内容に対する責任ある対応をお願いしたい。
- ③ 新採用する審査チーム専任者の人選は極めて重要である。とくに①の姿勢を実行できる資質が最も重要であり、過去の前例にこだわらずに柔軟な考え方ができる人材が望まれる。

【制度設計（相談形式、減免、案件選定基準）】

- ④ 開発初期の一括パッケージ型の戦略相談をお願いしたい。また、医療機器であれば、治験開始前の一連の相談（開発前相談、品質相談、性能相談、安全性確認相

談、治験相談など)をまとめるのみならず、治験後の申請前相談も視野に入れた戦略的な相談も考慮していただきたい。

可能であれば保険収載についても戦略相談できれば有難い。

- ⑤ 本制度設計にあたりケーススタディなどで戦略相談のシナリオを具体例で提示いただければ有難い。
- ⑥ 利用のしやすさ、相談の待ち時間の大幅短縮、回答の迅速化およびフレキシブルな相談などが望まれる。
- ⑦ 相談手数料の減免対象を薬事戦略相談に限定せず、財政基盤の弱い企業を対象に通常のPMDA相談事項も減額が望まれる。
また、相談料減免は重要事項だが、それ以上に全開発期間の短縮と開発コストの低減の視点からの助言が望ましい。特に規制側からの過剰なデータ要求・指導の改善が求められる。
- ⑧ 戦略相談案件に応募が多い場合の選択基準、相談案件決定プロセスの透明化が望まれる。
- ⑨ 懇談会における重点分野の選定について
重点分野の選定には、現在、脚光を浴びているiPS細胞、幹細胞、ワクチンおよびバイオ製剤だけでなく、日本が保有する世界最先端の画期的技術である遺伝子治療、DDS製剤(ナノメディシンなど)、免疫細胞、核酸医薬など日本の全ての革新的技術も対象として頂きたい。また、戦略相談の位置づけで現在、開発中のものも含めて頂きたい。
- ⑩ 本年度予算の1億円での相談事業で具体的にどの程度の目標を想定しているのかご教示いただきたい。また、相談事業1億円規模でバイオベンチャー企業への支援効果がどの程度可能なのか試算を示して頂きたい。
- ⑪ 顧客ニーズ、満足度の把握
本年度は薬事戦略相談制度の試験運用と位置づけて速やかに開始し、同制度の実効性を検証の上、制度の継続、拡大もしくは代替制度への変更も含めて柔軟にご検討いただきたい。

【ベンチャー企業への支援に必要なもの】

- ⑫ 実質的にバイオベンチャー経営に効果的な支援となる制度の導入が要望される。
例えば、バイオベンチャー向け「日本版SPA制度」と「日本版Fast Track認定制度」の導入。

【具体的な要望：本制度設計を検討する際に考慮に入れていただきたい要望】

どうしても抽象的な表現では実態が伝わりにくいため、上記①から⑫以外に具体的な事例を加えた要望を以下に記載する。

- ⑬ 再生医療に関する薬事戦略相談制度全般に関する要望（J-TEC：別紙2）
6項目に分けて9例の事例を加えて詳述。
- ⑭ 間葉系幹細胞無血清培地の医療機器での審査への要望（企業A：別紙3）
- ⑮ 希少疾患、未承認薬、難病の例に挙げた薬事戦略相談への要望（企業B：別紙3）
- ⑯ ウイルスベクターに関する医薬開発における薬事戦略相談への要望（企業C：別紙3）

2) 日本バイオテック協議会の会員のニーズ

日本バイオテック協議会の会員会社から期限内に回答のあったものを記載する。現時点で薬事戦略相談に出す可能性のあるプロジェクトを分野、適応疾患領域別に記載した。

- ・分野 →新薬、再生医療、医療機器の中から選択
- ・適応疾患領域 →癌、希少病、難病、ワクチンなど
*難病の場合、可能であれば疾患名も記載

テーマ	分野	適応疾患領域
1	新薬	眼科疾患
2	新薬	癌
3	医療機器	潰瘍
4	医療機器	血管分野
5	新薬	癌
6	新薬	ワクチン
7	新薬	難病1
8	新薬	難病2
9	新薬	難病・癌患者のQOL改善
10	新薬	希少病1
11	新薬	難病3
12	新薬	希少病2
13	新薬	癌
14	医療機器	癌診断
15	医療機器	間葉系幹細胞用培地
16	再生医療	整形外科分野1

		(軟骨分野)
1 7	再生医療	整形外科分野 2 (骨分野)
1 8	医療機器	自動細胞培養装置
1 9	再生医療	歯科領域
2 0	新薬	癌分野 1
2 1	新薬	癌分野 2
2 2	新薬	癌分野 3
2 3	再生医療	眼科領域
2 4	再生医療	皮膚領域 1
2 5	再生医療	皮膚領域 2
2 6	再生医療	皮膚領域 3
2 7	再生医療	整形 (脊髄)
2 8	新薬	腎不全

「薬事戦略相談」に関する要望とニーズ (2011 年 5 月 20 日)

問合せ先

日本バイオテック協議会 幹事長 関 誠

電話番号 03-5617-5740

E-mail mseki@anges-mg.com

ご参考

2011年4月 日本バイオテック協議会 会員 22社

1. アキュメンバイオフーマ株式会社
2. アリジェン製薬株式会社
3. アンジェスMG株式会社
4. 株式会社イーベック
5. 株式会社オステオフーマ
6. オンコセラピー・サイエンス株式会社
7. オンコリスバイオフーマ株式会社
8. 株式会社カイオム・バイオサイエンス
9. カルナ・バイオサイエンス株式会社
10. クリングルフーマ株式会社
11. 株式会社セルシード
12. 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
13. 株式会社ツーセル
14. 株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所
15. ナノキャリア株式会社
16. 株式会社日本ステントテクノロジー
17. ノーベルフーマ株式会社
18. 株式会社メディネット
19. 株式会社 UMN ファーマ
20. ラクオリア創薬株式会社
21. 株式会社レグイミューン
22. 株式会社ロングライフ

日本バイオテック協議会 理事会

会 長	山田英	アンジェスMG株式会社	代表取締役社長
理 事	中富一郎	ナノキャリア株式会社	代表取締役社長
理 事	岩谷邦夫	クリングルフーマ株式会社	代表取締役社長
理 事	塩村 仁	ノーベルフーマ株式会社	代表取締役社長
監 事	木村佳司	株式会社メディネット	代表取締役 CEO
監 事	米田博文	株式会社ロングライフ	代表取締役社長
幹事長	関 誠	アンジェスMG株式会社	執行役員
事務局長	中野和夫	ノーベルフーマ株式会社	開発部部长
	菅谷 勉	ノーベルフーマ株式会社	執行役員

別紙1

「薬事戦略相談」に対する要望

【相談姿勢、専門員採用】

- ① 審査チームのミッションステートメント「親身になって申請側の相談にのり、一緒になって承認要件を作り上げていく」「通例にこだわらずサイエンスを基盤に議論を行う」を公に発信し、特に内部に浸透させてほしい。

1. 申請側と承認要件を一体となって検討する姿勢が本制度において最も重要
2. この薬事戦略相談のビジョン、審査チームのミッションステートメントは、内外に公にし、特に内部に浸透していただきたい。

(①-1,2の解説)

- ▶ 新しいシーズの開発には、前臨床試験と同様に、臨床試験のプロトコルの作成が肝心。当局の今までの姿勢は、治験の新プロトコルをPMDAに求めるのは無理と主張してきたが、世界最先端の新薬開発を推進するためには、国際的に通用する科学的・医学的な見地を踏まえた上で、日本の医療実態にも合った日本独自のプロトコルの相談に応じることが特に重要である。これを受けることは、今回の薬事戦略相談の大事な機能と言える。
- ▶ 一方で、企業側で開発・薬事の専門家を採用して製品に見合った戦略をたてるのは企業として基本的な姿勢であり、それが企業努力で実施できなければ革新的医療技術や医薬品を開発する事はできない。それがアカデミアと企業の相違点でもある。
- ▶ バイオベンチャー企業の実態にあった薬事戦略相談という事であれば、バイオベンチャーはこういったミッションを明確に持って経営を行っていることをご留意の上、PMDAは、現在の保守的な考えではなく実質的に日本発の先駆的な製品を早期に生み出すため、「建設的で、前例にとらわれない思考、姿勢で」審査側考えを積極的に助言していただきたい。

(個別の意見例)

- ▶ 「薬事戦略相談」は革新的医薬品・医療機器の実用化のサポートを目的としているので、ベンチャーの限られたリソースでは限界があるような内容でも解決に向けて効果的で積極的な提案を行なう組織となってほしい。規制上、制度上の不可能を可能にするという意識を持って充実したサービス提供をし

てほしい。

- ▶ FDAのようにベンチャー企業への支援機能を有した上で、PMDAの中で審査事業に協力頂けるのか否か。特に臨床試験開始時の開発側の立場で指導・指示をベンチャー企業は期待できるのかご教授下さい。

② 助言の一貫性および合意内容に対する責任

助言内容は、当然先々に修正がある可能性も十分認識するが、規制当局として梯子をはずすことのない一貫したものとしてほしい。また、両者で合意した内容がもしあれば、それに対して責任ある態度を首尾一貫して取ってほしい。

③ 新採用する審査チーム専任者の人選は非常に重要

- ▶ 新制度で大事なポイントとして、本戦略相談対応審査チーム（新採用）の人選が非常に重要であり、ここでポリシーを変える力のあるメンバーを揃えて欲しい。①の姿勢を実行できる資質が最も重要。
- ▶ ベンチャーが将来に希望が持てるようにお願いしたい。
例えば日本語が話せるFDA審査官などでも良いと思う。それなりの権限を与えてPMDAの改革につなげてほしい。日本発の革新的医薬品、医療機器を世界に発信するためには、人心一新と不断の努力で、世界に冠たる組織づくりが望まれる。
- ▶ 大企業での豊富な開発薬事経験者が中心では、バイオベンチャーでの経験がないので、上記のようなことを実行できるか不安もある。
- ▶ 製薬OBをメンバーに加える際、過去の前例にこだわらない斬新で柔軟な考え方ができる方を採用いただきたい。

【制度設計（相談形式、減免、案件選定基準）】

- ④ 開発初期の一括パッケージ型の戦略相談をお願いしたい。また、医療機器であれば、治験開始前の一連の相談（開発前相談、品質相談、性能相談、安全性確認相談、治験相談など）をまとめるのみならず、治験後の申請前相談も視野に入れた戦略的な相談も考慮していただきたい。

革新的医薬品・医療機器の創出するためであれば、創設する相談領域の対象を現行の複数の対面助言の範囲に留まらず、将来の承認審査も視野に入れた全体像での戦

略的な相談をお願いしたい。

また、可能であれば保険収載についても戦略相談で議論できれば有難い。

- ⑤ 本制度設計にあたり、PMDA が（薬事戦略相談懇談会が）ケーススタディを使って戦略相談のシナリオを具体的に示せば、ベンチャー側もニーズを考えやすい。
- ⑥ 利用のしやすさの要望。相談の待ち時間の大幅短縮要。回答の迅速化。フレキシブルな相談。
 - 1. PMDA 相談申し込み後の待ち時間の大幅短縮
 - 2. 対面助言以外のメール等での簡略化した相談方法の導入
 - ▶ 現在の治験相談のように申込み待ち時間が2～3カ月などというのはいない。相談に対する回答期限を明確化し迅速に対応してほしい。また、気軽な相談とは行かないまでも、メール等での簡略化した斬新で柔軟な相談方法も検討してほしい。
- ⑦ 「相談手数料の減額」は重要。但し、制度設計に関する要望（下記2）あり。
 - 1. 薬事戦略相談だけを減額するのではなく、減額する対象を明確にすべき。
 - 2. 相談手数料の減免は重要事項だが、それ以上に全開発期間の短縮と開発コストの低減（規制側からの過剰なデータ要求・指導の改善）の視点からの助言が先ではないか。
 - ▶ 全てのバイオベンチャーは、現行制度のもとで治験相談、申請前相談、申請後の対面助言で審査側と膝詰めで議論している。新設の薬事戦略相談のみ手数料を減免するという線引きの根拠が不明確であり、バイオベンチャー支援が目的であるならば、薬事戦略相談のみならず既存の対面助言でも手数料の減免措置をお願いしたい。
 - ▶ 時間とコストという視点からの助言
手数料減額ありきでなく、承認までの全開発期間の短縮とコストを低減するという視点を持って助言を行ってほしい。そのために、まずこれまでの保守的で過剰に品質を要求する体質はもう終わりにしてほしい。また、相談手数料の減額もさることながら、それ以上に全開発期間の時間とコスト削減に効果的な助言をいただくのであれば、経済的にも手数料の減額以上の支援となる。（逆に言えば、単に規制等の繰り返しであれば相談する意味がないので無料とすべきである。）

- ⑧ 戦略相談案件に応募が多い場合の選択基準、相談案件決定プロセスの透明化。
- ⑨ 懇談会における重点分野の選定について
現在、脚光を浴びている iPS 細胞、幹細胞、ワクチン、バイオ製剤に偏らずに、臨床開発中で日本が保有する世界最先端の画期的技術の遺伝子治療、DDS 製剤（ナノメディシンなど）、免疫細胞、核酸医薬など日本の全ての革新的技術を対象として頂きたい。
- ⑩ 今回の 1 億円での相談事業で具体的にどの程度の範囲を示すのか明確化して欲しい。また、相談事業 1 億円規模でバイオベンチャー企業への支援効果がどの程度可能なのか試算を示して頂きたい。
- ⑪ 顧客ニーズ、満足度の把握
本年度は薬事戦略相談制度の試験運用と位置づけて速やかに開始し、同制度の実効性を検証の上、制度の継続、拡大もしくは代替制度への変更も含めて柔軟にご検討いただきたい。
- ▶ 本年度は試験導入として早急に導入いただき、半年～1 年程度後に使いやすい制度かどうか、ユーザーに使ってもらえる制度かどうかなどを評価の上、適切な制度に進化していただきたい。

【ベンチャー企業への支援に必要なもの】

- ⑫ 実質的にバイオベンチャー経営に効果的な支援となる制度の導入。例えば、バイオベンチャー向け「日本版 SPA 制度」と「日本版 Fast Track 認定制度」の導入。

以上

2011 年 4 月 22 日

医薬品・医療機器薬事戦略懇談会御中

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

新制度「薬事戦略相談」への要望

【総論】

再生医療製品では、これまでの医薬品や医療機器の審査スキームとは異なった考えが必要である。これらは、通常の判断根拠を持ち込みにくいものも多く、科学的合理性の構築に難渋する事例も多い。これらの状況を踏まえ、薬事戦略相談制度全般に求めるものは次のとおりである。

■薬事戦略相談は、審査側、専門家、相談側が一体となって討論できる場であること。

通常、「相談制度」との語感から、相談側が審査側や専門家に対して一方的に相談を持ちかけ、回答を求めるとの形式を考えがちである。しかしながら、再生医療のように新規のものは、定型的な対応方法が確立できているわけではなく、相談側に一理あることも十分想定できる。また、専門家には広い科学的見識も必要であろう。

これらを踏まえ薬事戦略相談制度は、3 者が一体となって討議でき、審査側にも相談側の意見を受け入れる準備ができていることが重要である。最も重要なことは、当該相談制度を通じて、審査側も多くの知識・経験を蓄積できることを念頭に置いて頂きたい。

審査管理課ならびに医薬品医療機器総合機構によると、現時点では、当初予定されていた計画とは異なり、制度開始が遅れるとのことである。審査側の準備ができていないことが理由であると説明があった。しかし、審査側が十分な審査要員を採用し、相談者に対して明確な答えを用意できる能力を有するまで待つというのは不合理であると考え。当該相談制度の目的の一つは、迅速に革新的な製品を国民に届けることである。当該相談制度を通じて 3 者がともに理解を深めていくという原則を踏まえると、早く相談制度を開始すべきである。相談制度自体が、わが国の審査官の力量を向上させ、より良い製品をより早く医療現場に届けると言っても過言ではない。

■薬事戦略相談では、結論ありきの相談は避けるべきである。

現状の治験相談では、相談が相談の場ではなく、審査側の意向（決定事項）を一方的に伝える場となっていると感じられることが多い。いわゆる、結論ありきの相談である。再生医療のような新しいものでは、審査側の考えに合わないものを事前に排除するのではなく、共に新しいものを医療現場に届けるために考えようという方針が無ければ、どのような制度を作っても現状からの進展は期待できない。審査側にそのような動議付けが育つよう、職員に対する目標管理制度や人事考課制度などのしくみづくりも重要であろうと考える。

【各論】

上記総論を踏まえ、再生医療製品の審査上課題となる項目について、当社経験をもとに、以下に示す事例を挙げて、記載する。これら項目の合理的な考え方を定めることが、再生医療製品の相談制度に役立つと考えたため、具体的に記載した次第である。

（注意）事例 1～9 は、当社が過去に得た典型的な経験をベースに記載したが、再生医療に係る理解を促進していただくために、事例を単純化あるいは一部脚色して記述した。

■自家細胞を用いた製品と同種細胞を用いた製品の違いを考慮すべきである。

自家細胞と同種細胞の違い、あるいは特性を十分に理解し、審査内容に反映させるべきである。特に、自家細胞を用いた再生医療製品では、既存の医薬品や医療機器とは異なり、製造工程管理と規格設定については次の配慮が行われるべきである。具体的事例をもとに注意点を記載する。

○製造工程管理について

《事例1：細胞増殖能と製造工程管理》

自家細胞を用いた再生医療製品では、患者の組織・細胞の状態によって細胞培養期間に違いが生じる。特に若年者の細胞は増えやすい傾向もあるだろう。患者Aから採取した細胞はとも増えやすかったため、本来ならば15日で完成するほどの増殖能を呈したが、定められた培養スケジュールによって20日間かけて製造しなくてはならなかった。不幸にも患者は16日目に移植を待つことなく死亡した。

《事例2：細菌汚染の除去と製造工程管理》

患者はMRSA(+)であった。採取組織からは同様の細菌が検出された。培養工程中にバンコマイシンを添加することが望ましい事例であったが、定められた培地にはバンコマイシン添加は認められていない。また、すべての症例についてバンコマイシン添加培地を用いることは耐性菌を作ることから不適切である。

《解説》

通常、医薬品や医療機器では製造工程は一律に管理されるべきであり、工程管理者（作業者）の判断・工程変更は行われるべきでない。しかし、一方では自家細胞を用いた再生医療の場合、細胞の状態等の条件に応じて、作業者の判断により工程変更を行うことが望ましい場合も少なくない。これは、医療が医師の裁量によって変更できる事例と同様である。審査側はこれをもとにどのように判断すべきか、方針を定めて頂きたい。

○品質規格について

《事例3：出荷規格と医学的有効性について》

出荷検査を行った結果、細胞生存率が規格値80%に対して、79.5%となり、出荷停止となった。医師に報告したところ、『0.5%の違いであっても患者にとってはないよりは「まし」である。なぜ、出荷できないのか。』と激怒された。

《解説》

自家細胞を用いた再生医療製品の場合、仮に出荷規格値に満たなかった場合においても、安易に廃棄できないことが想定できる。事例のように廃棄したことが患者にとって不利益となる可能性である。具体的に生物毒性を示すような値など、安全性の規格値は設定しやすいものの、数例の試験的製造工程を通じた工程管理上の出荷規格（特に有効性規格）では、何を根拠にこれら規格値を設定すべきか不明確と言わざるを得ない。さらに、これら規格値に満たなかったものへの対応も考慮すべきである。審査側はこれをもとにどのように判断すべきか、方針を定めて頂きたい。

■安全性評価のクライテリアについて

再生医療製品の安全性を脅かす根拠は、通常の医薬品や医療機器のそれとは異なる。例えば、①感染性因子の混入、②造腫瘍性、③アレルギー（アナフィラキシー）リスクである。一方、通常の低分子化合物とは異なり、代謝経路を通じた肝毒性や腎毒性は生じにくい。これを踏まえ、安全性の評価基準をどこに置くか、次の事例をもとに考えてみたい。

○感染性因子の混入について

《事例4：未知の感染性因子の混入》

動物由来物は未知の感染性因子の混入があるため、使用にあたって十分な注意が必要である。しかしながら、異種感染による感染症発症確率と同種感染による感染症発症確率を考えると、明らかに同種の方が高いはずである。そのため、感染性因子の伝播の観点から、同種細胞を用いた再生医療よりも、動物由来物を用いたものの方がリスクは低いと考えるべきであろう。しかし、米国では動物由来物への注意喚起はある一方で、同種細胞を用いた再生医療は十分に事業化されている。

《解説》

事例は、感染性因子の混入リスク・感染症発症リスクを意識したものである。事例に書かれていたことが正しいか否か、具体的かつ定量的に議論すべきである。審査側はこのような感染性因子混入リスク・感染症発症リスクについて一定の見解を示し、考察の方向性を示すべきである。

○造腫瘍性について

《事例5：造腫瘍性試験結果と実際の造腫瘍性》

ヌードマウスを用いた造腫瘍性試験や、軟寒天による足場依存性試験ではHela細胞ですら陽性反応がない。

《事例6：核型異常と造腫瘍性》

正常ヒト細胞には一定量の核型異常細胞が検出される。この核型異常細胞であっても、造腫瘍性をきたすわけではない。

《解説》

現時点で実施されている造腫瘍性試験の多くは、その細胞が腫瘍形成能を有しているか否かの判断をもとにしている。移植された後の変化によって、必然的に腫瘍原性をきたすものの判断ができていないのではない。さらに、事例5のように異常細胞であっても検出困難であったり、事例6のように異常と検出されても何ら問題が無い場合もある。これら、試験のあり方について、審査側はどのように判断するか。実施した試験内容が無駄にならないよう、方針を定めて頂きたい。

○アレルギー（アナフィラキシー）リスクについて

《事例7：アナフィラキシーと動物実験》

再生医療製品の免疫原性を評価するため動物への移植を10例実施したが、アナフィラキシーを生じなかった。また、感作性試験として、同様に10例に対して連続投与を実施したが、アナフィラキシーは生じなかった。これによって、本再生医療製品はアレルギーリスクが無いと判断できるか。また、そうでなければ何例必要か。

《解説》

アナフィラキシー等、重篤なアレルギー反応は再生医療製品のリスクとして考え得る。しかし、これらの発生確率を適切に評価することはきわめて困難であろう。また、通常の医薬品であっても、これらアレルギーリスクは存在する（しかし、これがあるために使用中止となることはない）。このような状況下において、審査側はどのような試験によって安全性を確保すべきと考えるのか。具体的方針を示して頂きたい。

■臨床試験について

一般にわが国は臨床試験を実施しにくいと言われている。国民皆保険制度によって被験者の確保が難しいためであろう。臨床試験の実施について、再生医療ではどのような課題があるか、次の事例によって考えてみたい。

《事例8：試験の背景因子の多様性について》

再生医療の臨床試験を行う際、背景因子として何を統一すべきか迷っている。例えば、患者の疾患名はもちろん統一すべきであるが、年齢や性別、疾患をきたした理由、罹病期間、それまで行ってきた治療内容、体重も必要かもしれない。合併症の有無についても重要であろう。もちろん画像診断によって得られる重傷度や、医師の診断根拠も場合によっては管理すべきである。さらに、医師の手術の技量も背景因子としてとらえるべきではないか。いったいいくつかのクライテリアを作って、何例実施したらいいのだろう。

《解説》

再生医療製品の場合、通常の医薬品と異なり治癒機転の多くはそこに組織を作り出すことである。多くは、医薬品と異なり期待できる体の反応をもって治療効果とするものではない。さらに、治療効果は医師の診断や手術の技量、患者の術後の対応などに大きく影響される。こういったものを臨床試験によって判断する際には、どのような方針でクライテリアを策定すべきか、また統計的に処理すべきか。審査側の方針を定めて頂きたい。

《事例9：比較試験の妥当性について》

再生医療製品の臨床試験を実施したが、対照群を設定したため、対照群となる患者からのクレームによって試験が実施できなくなってしまった。対照群にはあらためて再生医療製品の移植を実施する旨伝えしたが、2度の手術が必要であるため、患者も容易には納得しない。患者説明に苦慮している医師も、同部位に2度の手術を行うことの問題を挙げた上で、わが国では現実的で無いと不快を示した。

《解説》

前述の如く、わが国では国民皆保険制度によって、患者は標準的医療を受ける権利を有している。臨床試験とはいえ、自らが受けたくない治療を受けることは容認しない。通常、医薬品では、投与に何ら侵襲をもたらさない（プラセボであれば薬理作用が無く何ら問題ない）ため、対照群をおくことは難しくないものの、再生医療製品で対照群に手術を設定することは倫理的に見ても不適切である（はずである）。医師もこれを十分に理解して、臨床試験を実施するだろう。わが国の実情を踏まえ、臨床試験を企画すべきである。これらの判断について、審査側はどのように考えるか、方針を定めて頂きたい。

■製品製造コストについて

再生医療製品は、未知のリスクと言われている内容が多いため、多くの品質試験が要求されがちである。過剰な生産設備の導入・運用とあいまって、最終的には高コストの製品とならざるを得ない。一方、医療費を抑制するという観点から、いたずらに高コストになることを避けるべきである。再生医療製品を普及するために、「考え得るすべての検査」を実施することが妥当なのか。「低コストも治療の有効性のひとつ」との観点から、品質試験についてコストを踏まえた審査ならびに助言を希望したい。これについて審査側の方針を定めて頂きたい。

以上

別紙 3

【具体的な要望：本制度設計を検討する際に考慮に入れていただきたい要望】

どうしても抽象的な表現では実態が伝わりにくいため、上記①から⑩以外に具体的な事例を加えた要望を以下に記載する。

- ⑬ 再生医療に関する薬事戦略相談制度全般に関する要望（J-TEC：別紙2参照）
- ⑭ 間葉系幹細胞無血清培地の医療機器での審査への要望（企業A）
- ⑮ 希少疾患、未承認薬、難病の例に挙げた薬事戦略相談への要望（企業B）
- ⑯ ウイルスベクターに関する医薬開発における薬事戦略相談への要望（企業C）

⑭ 間葉系幹細胞無血清培地の医療機器での審査への要望（企業A）

1. 当社は間葉系幹細胞無血清培地の開発を行い、間葉系幹細胞を用いた細胞移植／再生医療の発展のすそ野を広げ、より安全な再生医療の展開を望んでいます。特に当社の無血清培地は動物由来の成分を含まないこと、chemical defined 培地であり、牛血清等を含んでおりません。このため、間葉系細胞の出所、種類を問わず、良好な増殖成績が得られております。従って、ヒト幹指針に沿った安全性や品質の担保が可能です。ついては、医療機器の範疇で厚労省ガイドラインの中で審査していただきたく考えております。

実際、米国では 510(k) clearance を基準に幹細胞用培地がデバイスの範疇で審査承認されております。このことは、多くの疾患を対象に再生医療の一つのハードルが取り除かれたこととなります。米国の審査の意義は、幹細胞用増殖培地の安全性／品質とそれを使って増殖させた細胞はそれぞれ独立の製品であるという観点で審査されていることです。幹細胞用培地の安全性／品質を確保させ、標準品として認定し、その上で細胞治療に使われる増殖細胞の審査をするということになります。審査課が指摘されましたように、個々の疾患で必要とされる細胞には特性があります。その特性は増殖培地の添加物の影響を強く受けます。その特性は標準品からの変更により生じるので、審査の焦点が明瞭になります。

以上のような再生医療における審査の簡素化（技術の個別化と総合審査の区分）を行い、再生医療／細胞医療の促進を行うことは他国との競争に打ち勝ち、先行する政策として極めて妥当な対策と考えられます。我が国においてもこのような戦略的審査をご検討していただきたく考えております。

2. 再生医療の中長期の課題は自家移植から他家移植への展開かと考えております。特に、産業化／事業性の観点からは注目されています。

既存の医療技術でいえば、臓器移植においては他家移植が現在の標準的治療法であります。これに代わるものとして、自己幹細胞を利用して、再生医療／細胞治療が期待されるものの、他家の幹細胞のメリットは極めて大きく、ES 細胞や iPS 細胞の利用による再生医療は基本的に他家移植に分類されているかと存じます。

弊社の開発ターゲットの一つに、他家移植を基本とする軟骨損傷治療／変形性関節症治療があります。軟骨という組織は血管組織が極めて少ないため、血液中の血球細胞に起因する免疫反応（組織適合性による組織拒否反応）は生じる可能性は極めて少ないと考えられます。一方で、血管組織がないために軟骨損傷等が生じて自然治癒、薬物により治療が困難な組織であります。このため、弊社を含めて軟骨の再生医療が注目されていますが、他家移植を最終目標とする開発は数少ない例と思われます。

国内はもとより、他家幹細胞を用いた再生医療／細胞治療に関する治験等のガイドラインが少ないため、開発当事者としてはその開発シナリオ（必要な試験等）が読み切れておりません。このような新規の開発に対して厚生労働省／PMDA がどのような方針をもって対応していただけるのかをご議論させていただきたく考えております。

⑮ 希少疾患、未承認薬、難病の例に挙げた薬事戦略相談への要望（企業B）

1. 大学の先生や患者会からこの化合物を開発して欲しいと依頼されるケースが多い。大学の先生は、非臨床試験や CMC、医薬品の申請のこと等ご存知ない方が多く、会社に任せればいいと考えているようだ。希少疾患の場合、大手は採用しないので、当社のようなベンチャーに言うてくることになるが、資金もないし、会社の負担が大きい。PMDA でも厚労省でもいいので、大学の先生の一次相談（こういう道筋で、こういう試験を行えばいいとか）を受ける場所を設けて欲しい。
2. 海外で使われており（承認されており）、有効性が確かめられているが、海外薬価が低いものや日本での患者数が極少のものは、開発に躊躇するものがある。未承認薬検討会に挙げて開発要請や公募でムリヤリ開発させるという手もあるだろうが、製薬企業の負担が大きい。PMDA のデータの要求や治験相談申請費用も通常通りだし、市販後の全例調査の負担も大きい。そうかといって薬価を高くされても、患者さんは使えなくなって試薬や他の薬剤で間にあわせたりする。新規物資でも公知申請にするとか、薬事承認はとらなくとも保険償還してくれるもの、薬価の算定方法に工夫を加える、等、もっと柔軟にならないか。
3. 症状がでないが、臨床検査値の変動がその後重要になってくるものがある。その変

動に有意差が出たら承認してもらえないか？

4. 癌患者や難病患者の QOL を改善する薬剤も重要なはず。オーファン指定して欲しい。

⑩ ウイルスベクターに関する医薬開発における薬事戦略相談への要望（企業C）

ベクターを用いた各種治療法の開発は日本では非常に稀であるが、欧米では希少疾患やワクチン開発には欠かせない技術となっている。このようなウイルスベクターに関する製造およびその品質試験に関する専門家が日本には少なく、製造確認申請を行う前の段階で長期間の相談が必要となり、開発が遅れる可能性が懸念される。このような開発の遅れはベンチャー企業にとって致命的であり、それを避けるには、現状、欧米での開発を先行せざるを得ない状況にある。早期に専門家をそろえ、日本においても迅速に開発を進めることが出来るような体制を整えていただきたい。

以上