

## 検討会報告書骨子たたき台（案）

目次

（4月の第7回検討会で示した論点のたたき台（参考資料8）を基に項目立て）

1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について	P 1
2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について	P 1
① 開発初期からの PMDA による助言・相談制度の創設	P 1
② 確認申請のあり方（11回検討会で議論）	P 2
③ 臨床研究・治験促進策	P 2
④ 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等	P 3
（1）相談・審査の迅速化・質の向上	P 3
（2）評価指針の明確化	P 4
（3）患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査 についての考え方	P 4
⑤ 開発支援について	P 5
（1）希少疾病用医薬品・医療機器（オーファンドラッグ・ デバイス）の指定要件の柔軟な運用	P 5
（2）ベンチャー企業支援	P 6
⑥ その他必要な事項	P 6
（1）海外規制当局との連携	P 6
（2）関係学会との連携	P 6
（3）その他	P 7

## 検討会報告書骨子たたき台（案）

### 1. 有効性・安全性の評価、管理のあり方について

- 平成 21 年度欧米規制当局の調査を実施。再生・細胞医療製品は、自己・同種細胞由来製品とも、薬事関連法に基づき、個別承認。
- 米国は生物製剤（biologics）又は医療機器として規制、EU は医薬品の一つのカテゴリーとして規制。
- 再生・細胞医療製品は細胞の培養・加工により、元となる細胞とは異なる性質を有することから、品目毎に行政による審査等が必要。

#### <第 8 回確認事項>

再生・細胞医療製品の品質、安全性、有効性を確認し、市販後の安全対策及び製造管理・品質管理を行う必要があることから、品目毎に行政による承認及び安全対策が必要。

### 2. 質の高い製品を迅速に開発する方策について

#### ① 開発初期からの PMDA による助言・相談制度の創設

- 欧米では開発初期段階から行政による相談事業を実施。
  - ・ FDA：pre-IND 相談、pre-IDE 相談（無料）
  - ・ EMA：中小企業、先端医療製品は相談料の割引
  - ・ フランス、独、英国でも相談事業を実施。
- 6 月 24 日開催された第 8 回検討会において、PMDA が製品の開発初期の段階から開発者に対する相談事業を行うこと、また、研究者やベンチャー企業が利用しやすいように相談料を安くすること等が必要と確認。

#### <第 8 回確認事項>

- 再生・細胞医療製品の開発促進、審査の迅速化のためには、PMDA が開発初期から、開発者に必要なデータの範囲を含めた相談を行うことが有用。
- 特に、再生・細胞医療製品の分野では開発初期段階は研究者やベンチャー企業に関わるが多いことから、研究者、ベンチャー企業が PMDA の相談を受けやすい制度を検討すべき。

- 上記確認事項も踏まえ、厚生労働省は平成 23 年度予算要求の中で、薬事戦略相談事業を要求中。
- 薬事戦略相談では、PMDA は相談を受けた後の早い段階から、関係する専門家に意見を求めるべき。
- また、現在の確認申請で行われている品質・安全性の確認だけでなく、治験のプロトコールの議論も合わせて行うべき。

## ② 確認申請のあり方（11回検討会で議論）

### ③ 臨床研究・治験促進策

- 欧米では我が国のような治験と臨床研究の区別はなく、すべての臨床試験にGCPが適用。
- 我が国においては臨床研究には「臨床研究に関する倫理指針」あるいは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が適用され、治験には医薬品・医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）が適用。GCPでは承認申請の資料として試験結果が利用されることから、モニタリング、監査、データの保管義務など、データの信頼性を確保に関する規定がより厳密。
- 欧米では、GCP対応の臨床試験が可能なように、医療機関側の臨床試験実施体制が整備され、また、医療機関間のネットワークなどで、臨床試験の届けなど必要な手続きについての支援体制が充実。また、研究費も充実。
- 我が国においても必要な臨床データを収集し、製品開発を進めていくために臨床研究、治験の支援が必要。
- 我が国においては再生・細胞治療製品の開発は研究者主導で行われる場合が多いため、承認申請につなげるために、開発の方向性仕様等が固まった段階から医師主導治験で行うことが有効との指摘がなされた。そのため、医師主導の治験の更なる活用が必要。
- 治験外の臨床研究であっても、保険併用の対象（高度医療）となるためには、高度医療評価会議による第三者によるチェックが必要となり、一定の科学性、データの信頼性が担保される。治験外の臨床研究は速やかに治験または高度医療に移行し、高度医療は速やかに治験に移行することが望まれる。
- 文部科学省では平成23年度、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を予算要求している。全国7か所の大学等の研究機関に、GCPに準拠した臨床研究を行うための体制を整備するとともに、出口を見据え、医師主導の治験又は高度医療として臨床研究を実施することにより、必要なデータをより早く効率的に収集するなど、日本発の医薬品・医療機器等の迅速な開発を目指している。
- 厚生労働省では、世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出することを目指し、「臨床試験拠点の整備事業」により、早期探索的臨床試験段階の支援を行うため、平成23年度予算要求を行っている。この事業においては医師主導治験を実施する場合、治験薬の製造、プロトコル作成、データ管理業務、治験相談等の費用を補助することとしている。
- さらに、文部科学省、厚生労働省、経済産業省は、各省が協働して実施す

る「再生医療の実現化ハイウェイ」を平成 23 年度に予算要求している。3 省が連続的に支援を実施することが可能な仕組みを構築し、基礎研究から臨床研究へのシームレスかつ迅速な移行を可能とすることで、再生医療をいち早く実現化することを目指している。

- 一方で、現状では欧米と同様にすべての臨床研究に GCP を適用するのではなく、臨床研究・治験の特色を生かしつつ支援することも効果的であるとの指摘もなされた。
- 我が国の GCP は国際的に調和された ICH-GCP に基づいている。しかしながらその運用面においては欧米と比べて負担が多いとの指摘もある。厚生労働省ではこれまでも「治験のあり方に関する検討会報告書」（平成 19 年）等を踏まえ、治験契約の規定などその改善を図ってきた。今後とも治験の実施状況を見つつ、必要な改善を検討していくことが必要。
- 我が国の治験に患者が参加しやすくなるよう、治験に対する患者の理解普及、情報伝達が必要。厚生労働省では、患者・国民に対する臨床研究・治験の普及啓発と、臨床研究・治験に関する情報伝達を改善するため、患者参加を促すための情報提供ツールとして **Japan Primary Registries Network** を構築するなどの取組を行ってきた。臨床研究・治験の透明性を確保し、もって被験者保護とその質が担保されるよう引き続きこれらの取り組みを進めていくことが重要。
- また、治験ではインフォームドコンセントが必要とされる。適切なインフォームドコンセントが行われるよう、治験依頼者は必要な情報を医療関係者、被験者に届けることが必須である。

#### ④ 審査の迅速化・質の向上、評価の指針の明確化等

##### (1) 相談・審査の迅速化・質の向上

- よりよい製品をより早く承認するためには、相談・審査体制の充実強化が必要。PMDA は平成 19 年に再生・細胞医療製品等の審査を担当する生物系審査第二部を新設し、体制を強化。引き続き事前相談、審査体制の充実強化を行っていくことが必要。
- 再生・細胞医療製品には新たな技術が用いられたり、新たな指標が利用されたりするなど、人員の拡充だけでなく、評価にあたる審査官の人材育成も重要。FDA では最新技術を習得するための特別の研修はないが、審査官が研究も行い、関連学会へ積極的に参加するなどにより最新技術への対応を図っている。
- PMDA には就業規則などの制限はあるが、可能な範囲で積極的な産官学の人事交流により、ベンチャー企業を含む企業等の開発現場のノウハウを理解

したり、関連学会への参加などで最新の研究状況を把握したりするなど、教育事業を充実していくべき。

- 再生・細胞医療製品については、米国では生物製剤あるいは医療機器、EUでは医薬品の一分類として規制されている。日本では米国と同様の考え方により医薬品か医療機器に分類して規制している。しかしながら製品によっては医薬品、医療機器に分類することが容易でないものもある。米国ではそのため、コンビネーションプロダクト課（Office of Combination Products）を設け、開発初期の段階から医薬品、生物製剤、医療機器の分類、審査担当センターの指定を行い、その後の開発、相談、審査が効率的に行えるよう配慮している。日本においても、今後の開発を支援するために相談窓口を設置することが必要ではないか。
- また、相談・審査の適正化のために、審査機関の競争原理を導入してほしいという意見も出された。

## (2) 評価指針の明確化

- 再生・細胞医療製品は化学合成の医薬品や一般的な機械器具とは異なり、品質、安全性、有効性について既存の基準や評価を当てはめることが困難な場合がある。

厚生労働省ではこれまでも、品質・安全性の関連では、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、次世代医療機器評価指標（重症心不全細胞治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート）などを作成してきた。製品の品質・安全性等について考え方を明らかにすることが、開発計画の策定にも資することから、ES、iPS 細胞由来製品などの由来細胞や、歯根膜、軟骨など対象分類に応じた、評価指針の作成を迅速に進めていくことが必要。

## (3) 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 米国では対象患者数が 4 千人以下の医療機器について、人道的使用医療機器免除規定（HDE：Humanitarian use Device Exemption）がある。この規定では、まず申請に基づき人道的使用医療機器（HUD：Humanitarian Use Device）として指定を受け、必要なデータ収集がなされた後、HDE 承認審査においては、他の治療法や医療機器がないこと、不合理なあるいは重大なリスクが生じず、予想される便益（Probable Benefit）がリスクを上回ると判断される場合、有効性の要件（有効性を証明する科学的に確実な臨床試験

(scientifically valid clinical investigations) 結果) が免除される。なお、承認後は IRB のある施設で IRB の承認が必要などの制限がある。

- 日本では HDE という制度はないが、米国において HDE で承認された同一の医療機器を追加の臨床試験無く審査を行った例があるなど、希少疾病用医薬品・医療機器の審査では、日本国内での臨床試験だけでなく、海外での臨床試験成績やその他の情報、市販後の安全対策などを総合して、リスクベネフィットの判断を行い、承認の可否を決定している。
- 再生・細胞医療製品では対象患者数が極めて少ないものが多いと考えられることから、患者数が極めて少ない医薬品・医療機器について審査の考え方を整理。

#### 患者数が極めて少ない医薬品・医療機器の審査についての考え方

- 薬事法において医薬品や医療機器は、その使用によるベネフィットがリスクを上回ると判断される場合に承認される。その評価には、臨床試験成績は必須であるが、医薬品又は医療機器によっては対象となる患者数が少ないため、大規模な臨床試験が実施困難な場合がある。このような場合は、日本において実施可能な臨床試験を行い、その結果や、海外臨床試験成績その他の情報、市販後の情報収集計画や安全対策、疾患の重篤性、既存療法との比較等を含めて、リスクベネフィットをケースバイケースで総合的に評価する。
- なお、臨床試験の患者数や実施方法などについては、対象疾患、対象患者など個々の製品により異なることから、個別に医薬品医療機器総合機構の治験相談などで意見交換し、確認することが必要である。
- 市販後の対策としては、例えば、市販後臨床試験、全症例の登録による市販後調査、有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等について医療関係者や患者への情報提供などが考えられる、これらを必要に応じ承認条件として付すことで、市販後の情報収集、医療関係者、患者への情報提供、必要な対策を迅速にとると共に、保健衛生上の危害防止を図ることとする。

### ⑤ 開発支援について

#### (1) 希少疾病用医薬品・医療機器 (オーファンドラッグ・デバイス) の指定要件の柔軟な運用

- 希少疾病用医薬品・医療機器の指定においては、対象患者数、医療上の必要性、開発の可能性の 3 点を指定要件としている。
- このうち「開発の可能性」に関して、医薬品では海外での臨床試験成績を含めて探索的試験結果をもとに判断することが一般的である。
- 再生・細胞医療製品については第Ⅰ相から第Ⅲ相といった臨床開発のステージを明確に分けることが困難となる場合が考えられるため、画一的な取扱

いはせず柔軟な運用が必要である。

## (2) ベンチャー企業支援

- 米国ではベンチャーキャピタルなどがベンチャー企業の活動を広く支援しているが、我が国ではこれらの活動が活発ではない。
- 我が国では産業革新機構は投資を中心とする活動を通じて、次世代産業・新興企業の育成と蓄積、既存企業の革新を通じた次世代産業の成長をめざした事業を行っている。再生・細胞医療製品関係ベンチャーへの投資インセンティブを促すような基盤整備等が必要である。  
(参考) 多くの創薬ベンチャーは、単に資金だけの問題ではなく、事業化プロセスのグランドデザイン、治験プロトコール設計、資金調達時の事業計画、知的所有権の範囲とその帰属についての検討が十分になされていないなどの課題がみられる。
- また、将来的に事業として育ち、グローバルに展開していくようなものへの投資を行うことも求められる。

## ⑥ その他必要な事項

### (1) 海外規制当局との連携

- 本検討会では米国 FDA、独 PEI、仏 AFSSAPS から専門家を招聘し、海外での取組等を聴取した。再生・細胞治療製品については米国 FDA、EMA など海外規制当局も必要な基準等の整備を進めているところであり、日本を含めた関係国との情報交換等が進められている。今後、海外規制当局とも協調しつつ必要な基準等の作成を進めていくべき。
- 日本は米国 FDA、EC/EMA などと医薬品等の守秘情報に関する協力をむすんでおり、これまでも医薬品、医療機器の審査、安全性情報の交換を行っている。再生・細胞治療製品についてもこの協力の下で審査、安全性情報の迅速な交換を進めていくべき。

### (2) 関係学会との連携

- 再生・細胞医療製品については開発初期の段階では主に研究者により開発が進められる。これらの製品開発を進め、また、PMDA による相談・審査が適切に進めるためには、開発状況、懸念点の把握や共有が重要。そのための関係学会と規制当局との意見交換の場を設けることが有用。
- 再生・細胞医療製品の多くは対象患者が少なく、また、治療に関わる専門家も限られる。予算要求されている薬事戦略相談、治験相談（申請前相談含む）、承認申請後の専門協議において、必要とされる専門家を確保していくた

め、PMDA のプール委員の人材の育成を学会と連携して推進すべき。

### (3) その他

- 承認取得が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認識すべき。