



先端医薬開発での認可制度の比較調査研究

京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 教授

川上 浩司

ファイザーヘルスリサーチ振興財団から助成金、並びにこのような発表の機会を与えていただきまして、誠に有り難うございます。

【スライド-1】

今回私は先端医薬開発での認可制度の比較調査研究というテーマをいただきまして、私がとりまとめを、大阪大学医学研究科の中神先生、および国立医薬品食品衛生研究所の永田先生を共同研究者として、研究を実施しました。

【スライド-2】

先端医療と一般にいいましても、色々な形があります。特に先端医療の中でも生物製剤（バイオテクノロジー医薬品といわれるもの）が非常に多く開発されているのですが、この生物製剤というものがそもそも何かと申しますと、ここに書いてありますように、人や動物、微生物由来の遺伝子や細胞、組織を利用して、何らかのマニピュレーションを加えて患者さんの治療に用いるものの総称として、生物製剤あるいは生物学的製剤と言われてあります。古くはジェンナーの種痘、即ち感染症のワクチンから始まっていますが、現在では遺伝子組換え技術等を利用したバイオテクノロジー医薬品（バイオテクノロジー由来製剤）というものが増えてきているわけです。特にこの生物製剤の中でも、我々は再生医療と言われるようなもの・・・これは特に細胞治療や遺伝子治療というものを多く含みますので、こういったものに着目した研究を行いました。

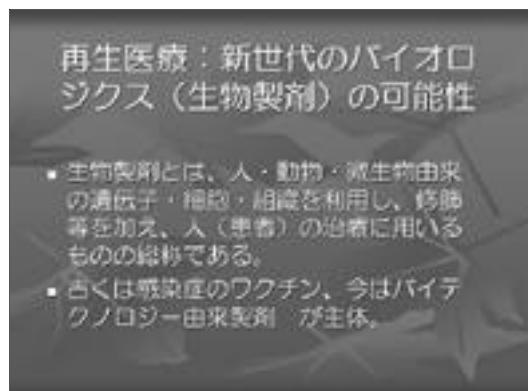
【スライド-3】

いくつか例を挙げさせてもらいますと、上から遺伝子治療や細胞治療、異種

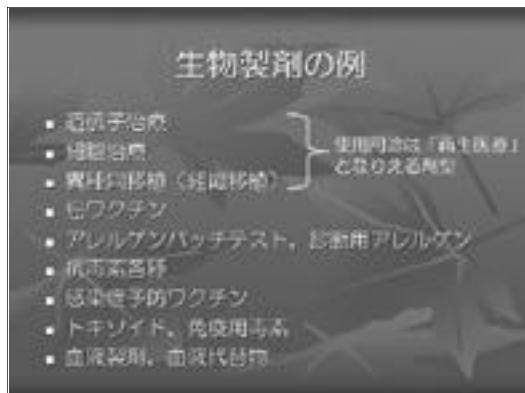
スライド-1



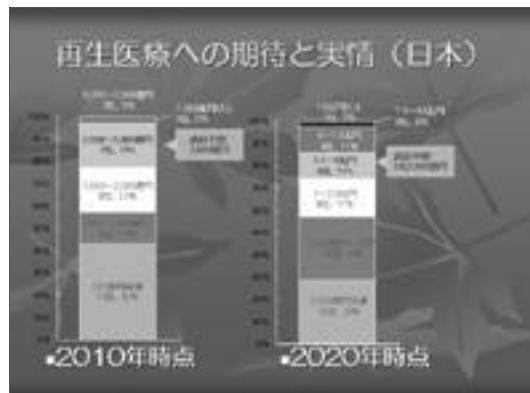
スライド-2



スライド-3



スライド-4



間の移植（組織移植）というものが、俗にいう再生医療に使われるような剤型といわれます。こういったものを用いまして、何らかのマニピュレーションを加える、あるいは場合によってはティッシュエンジニアリングプロダクト（組織工学製品）と組み合わせた形で開発や研究をするということが行われております。ちなみに生物製剤の他の例を挙げますと、癌ワクチンとか、あるいは抗毒素関連、古典的な感染症予防ワクチンや血液製剤、人工血液といったようなものも、生物製剤として世界で研究開発がされております。

【スライド-4】

まず最初に、調査を始めるにあたりまして、再生医療というものが、日本という国の中でどのぐらい研究されていて、実際どのぐらいの期待感をもたれているのかというところにスタートティングポイントを置きました。

まず、再生医療への期待についてなのですけれども、2002年ごろに政府の特許庁が政府予想として出した再生医療の市場規模では、2010年には3,800億円ぐらいになるだろうという見通しで、2020年には2兆を超えるような再生医療の市場規模が生まれるだろうというような予想をたてていたわけなのですが、実際に我々が再生医療関連の研究を実施している研究機関あるいは研究開発を行っている企業にアンケート調査をしたところ、実に半分ぐらいの企業、研究者達は、2010年でも1,000億円にいかないだろう、そして40%の方々は500億円にもいかないぐらいの市場規模しか得られないだろうということで、2002年の段階の特許庁の見通しに比べて非常に悲観的な見通しをたてているということがわかりました。今日日本ではこういった悲観的な気運になつていて、2000年頃から国主導でいぶんES細胞研究、細胞研究というものに研究開発投資をしてきたのですが、実際には、我々が研究してきた時点では、日本において再生医療の製品が1件も医療では使われていないという現状がございました。

【スライド-5】

これに比較しまして、アメリカでは、2003年から2006年にかけて非常に多くの期待感が芽生えております。どういうことかといいますと、2003年から2006年にかけての再生医療の市場規模、つまり全ての再生医療関連のプロダクトを開発している上

場企業（Initial Public Offerings : IPO をしている企業）の企業の株価総額（market capitalization : マーケットキャップと呼ばれます）を合わせますと、この3年間で実際に1ビリオンから3.5ビリオンUS\$（4,000億円程度）まで、3.5倍に膨れあがったということがわかりました。どうしてこういう大きな市場価値が生まれたかといいますと、この3年間に、多くの企業、つまりインターネットクス、テモセルサイエンス、ピアセル、オサイリスといった企業が上場を果たしたからです。なぜ上場を果たしたかといいますと、こういった企業がそれぞれ再生医療の品目を持って研究開発を行って、これらが実際にフェイズ2、フェイズ3といった、承認申請へ向けた臨床試験の後期に入っているという事が挙げられています。事実、最終的に今FDAの承認申請に入っているものもいくつかあります。日本ではまだ1件も上市されていないという時点で書かせていただいているのですが、実際には先月、厚生労働省で日本で第1号の再生医療商品が承認されており、これは熱傷に対する培養皮膚の製品です。もしご興味のある方は、お調べになるところといったものも上市されたことがあります。

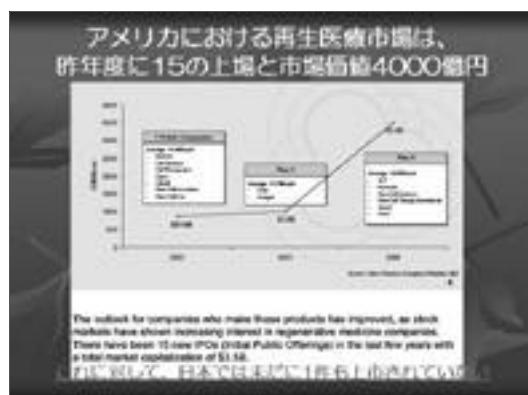
【スライド-6】

こういった問題意識（リサーチクエッショング）がありまして、我々としては、何故日本で再生医療の商品がなかなか世に出てきていないのかということを調べるために、まずは審査や法規制に関して、日本、米国及びヨーロッパの医薬品等の審査・承認体制の比較、あるいは再生医療関連の法規制やガイドラインの調査・検討を行いました。次に、再生医療関連の39の企業、21の研究機関に対して質問票を送らせていただき、再生医療の早期化・実用化に何が問題点でしょうかということについて聞かせていただきました。続きまして、さらに深掘りをするためにヒアリングの調査を行いました。特に再生医療の研究開発あるいは臨床開発の品目があるような10企業に対して、代表者あるいは開発担当者に半構造化面接を行いまして、開発している製品に対しての項目としてどういったことがどこまで進んでいるか、そして何が問題なのか、ということについて様々な側面から調査を行いました。

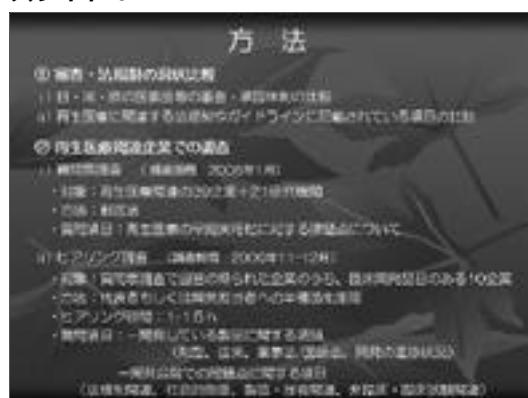
【スライド-7】

まずガイドライン関連なのですが、日本におきましては生物製剤（バイオテクノロジー由来製品）の審査承認に対するガイドラインとして、ここに書いてあり

スライド-5



スライド-6



ますような、医薬発第 1314 号通知あるいは 906 号通知という通知事項がありまして、こういったものを軸に薬事法の下で安全性確認申請をした後に治験としての臨床試験に入るということが義務付けられております。これが薬事法上の臨床試験なのですが、更に薬事法外の臨床研究の場合には、2006 年 9 月から「ヒト肝細胞を用いた臨床研究に関する指針」というものが提示されておりまして、これに基づいた準備をしなければいけないということが定められております。米国の場合には 2003 年 8 月にガイドラインが出されていまして、細胞治療を開発する者あるいは審査官に対してのインストラクションが公知になっております。ですから、こういったものを利用して、どういうふうに開発をするのか、どういう審査を行うのかということが一般社会の共有になっているわけです。欧州に関しましては 2004 年にレギュレーションが出ています。これを全て見てみると、基本的な製剤そのものの安全性の項目、規格の設定というものに関しては、日米欧でほぼ共通のフレームワークがあることがわかりました。

スライド-7



【スライド-8】

続いて、再生医療の実用化について何が問題なのかということに関しまして、インタビューの中で、実に 70 % という多くの回答者が、日本ではガイドラインによって色々細かいことが設定事項としてあるが、実際に承認に至るまでの指針の整備がない、あるいは現在医薬品機構というところがこういった審査を行っているのですが、体制が非常に弱くて審査に時間がかかっているということを回答事項として挙げました。

スライド-8



【スライド-9】

もう少し細かくお話しさせていただきますと、製造や技術の関連に関しましては、特に品質確保、受け入れや出荷、製造工程等の基準・規格の決定が難しい、あるいはそれぞれの評価の仕組みが曖昧である、標準化できていない。前臨床関連では、安全性の基準として、特に

スライド-9

スライド-9は、ヒアリング調査結果(1)として、日本における開発段階での課題点・改善が望まれる点を示す表です。この表は複数のセクションで構成され、各セクションごとに課題点や改善策が記載されています。

セクション	課題点	改善策
製造・品質管理	品質管理手順の明確化	既存の手順を適用する
製造・品質管理	検査方法の標準化	既存の検査方法を適用する
製造・品質管理	評価指標の明確化	既存の評価指標を適用する
製造・品質管理	データの収集・蓄積	既存のデータを収集・蓄積する
製造・品質管理	審査手順の簡素化	既存の手順を簡素化する
製造・品質管理	審査員の資質向上	既存の資質向上策を適用する
製造・品質管理	情報の公開化	既存の情報公開策を適用する
製造・品質管理	連携機関との協議会の開催	既存の協議会を活用する
製造・品質管理	専門家によるアドバイス	既存の専門家によるアドバイスを適用する
製造・品質管理	審査手数料の設定	既存の手数料を適用する
製造・品質管理	審査時間の短縮	既存の時間短縮策を適用する
製造・品質管理	審査員の定期研修	既存の定期研修を適用する

tumorigenicity、immunogenicity と言われるものが各細胞製剤によって違うのではないか、これのガイドラインがないのではないかということが特に言われました。

【スライド-10】

法規制関連について申し上げますと、もう少し大きな枠ですが、日本の場合には治験と臨床研究という制度が併存しております。こういったものが問題であるということ。あるいは承認の際に、日本の場合には薬事法上の承認で、医薬品と医療機器というカテゴリが存在しますが、生物製剤というカテゴリは存在しません。ですから、こういったカテゴリを考えない限りは安全性や有効性の評価はできないのではないか、というような意見も出されました。また確認申請に対する審査が厳しすぎる。これは主観的なので難しい点もありますが、こういったことが浮き彫りになったわけです。

【スライド-11】

治験と臨床研究の併存の話ですが、アメリカの場合には IND という制度がありまして、全ての人を対象とした試験は一元化した形で審査、承認が行われています。日本の場合には薬事法上の治験と言われるものと医師法で行われるような臨床研究というものが並列しておりまして、これが特に細胞製剤あるいは再生医療の場合には、最初の段階で企業よりも大学の医学部等で研究開発される場合が多いですから、大学側で進めてしまって、市販して社会への普及を目標にした臨床試験に乗りにくいというようなことが考えられました。

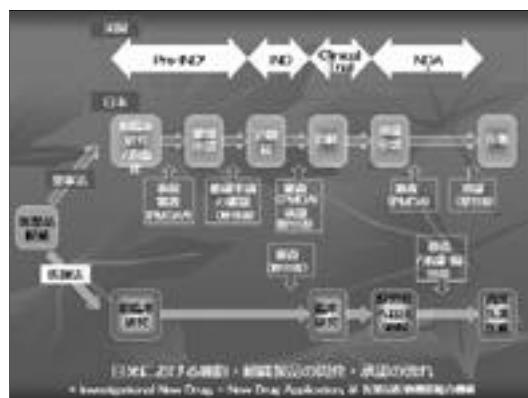
【スライド-12】

そういった薬事法上の治験に関しましては、先ほど 1314 号通知による確認申請があるとお話ししましたが、特にこういったガイドラインについて現在見直しが進められてはいるのですが、実際に何をどこまでやればいいのかということについては、ガイドラインを変えるだけではなくて、何らかの実例、バックアップするデータを取っていかなければいけな

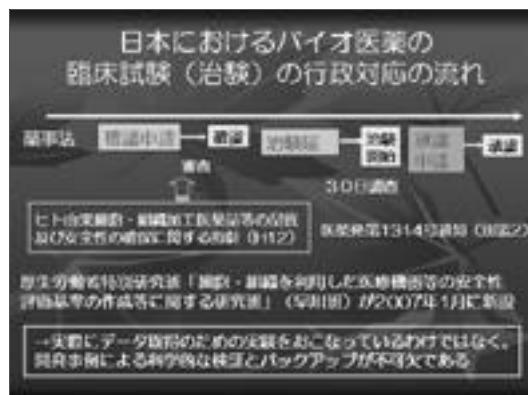
スライド-10

判断基準	審査すべき項目	参考書類
規制の二分化・複雑化	治験と臨床研究を重複する審査が複数あること 申請の際、リーザンス方式で複数の審査機関が手渡す 「ガイドラインの統一化が求められない」という現状に対する必要性 （改進）	文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣
審査の遅延	「ガイドラインにおいて治験と臨床研究の区別が不明確」 「各自務省に隸するための必要性」	文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣
審査の複雑化	審査の複雑化によるコスト高騰 審査の複雑化による費用負担の増加 複数の申請に伴う審査料の高さ	文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣
行政の複数規制	行政の複数規制による複数の申請料の支払い 複数の規制による複数の申請料の支払い	文部、外務、厚生、内閣 文部、外務、厚生、内閣

スライド-11



スライド-12

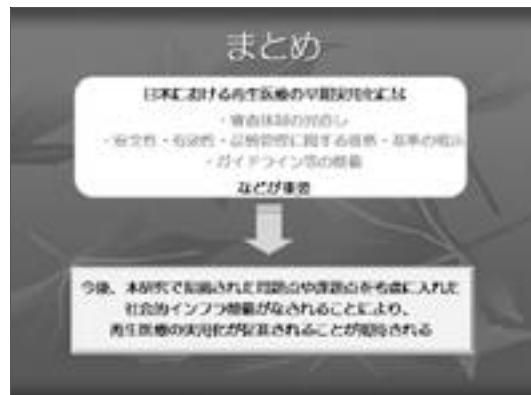


いのではないかということを提案するに至りました。

【スライド-13】

以上をまとめますと、日本における再生医療の早期実現化に関しましては、特に審査体制の見直しや安全性、有効性、品質管理に関する基準、あるいは規格の明示、ガイドラインの整備等が重要と考えてあります。こういったことを含め、社会的なインフラの整備を行うことが、再生医療あるいは生物製剤、先端医療の早期の実現化に際して非常に重要なことであることがわかった次第です。

スライド-13



質疑応答

座長： 臨床研究と治験の併存の問題性ということですが、結局臨床研究である程度出たものを、もう一回治験に最初から掛け直さなければいけないという指摘なのですか？

川上： いわゆる臨床研究で、フェイズ1、2という名前で日本でやられていますが、ああいったものはGCPに則っていないものがほとんどですから、そういったものを承認の為のデータにするためには最初からGCPでちゃんとやらなければいけないということで、いくら研究しても一から戻って治験として行うということが原則になっております。

座長： そうすると、先生のご提案というのはございますか？

川上： 私は基本的にはINDに一元化するのが一番の道だと思っておりまして、大学における臨床研究にしろ、企業の治験にしろ、患者さんに対する安全性の確保あるいは信頼性の保証を元に臨床試験というものを行っていくことが重要だと考えております。アメリカはずっとこういうふうに行ってきましたし、ヨーロッパも、ご承知の方も多いと思いますが、2001年以降はEUディレクティブというものが導入されまして、一元化に向かって今準備がされております。

会場： 多分日本で治験に乗りにくいのは研究費なのだと思うのですけれども、そこは欧米ではどういうふうにサポートされているのでしょうか？

川上： 欧米も日本と同じように、こういった先端医療の研究費で充分苦しんできた

ようなのですが、昨年（2006年）の年末に、イギリスではクックシーレポートという臨床研究推進白書が政府に出されまして、これを基に、今年からオスカーという組織ができました。つまり、イノベーション省と健康省が民間とのマッチングファンドを利用して臨床試験、治験を進めていくような形での推進と、あと、疾患領域別或いは地域別のネットワーク化というのが備わりまして、これによって、イギリスを中心としたヨーロッパ諸国では、民間と大学がより手を取り合って臨床試験を進めることができるような道のりを歩み始めています。