

という意味があるんでしょうかね。

○場集田 そのあたりの論文を読んでみたんですけども、なかなかクリアに書いてないですね。ですから、私の方もただ胸腺照射を行うか、行わないかで結果的にみて前者の方で生存が長かった。だから胸腺への放射線照射は必要だったのではないかと結論づけたとしか言うことができません。

○田中 Tレグ、Foxp3が今後どう行くか、まだ遺伝子治療までは行っていないんですね。

○場集田 行っていないと思います。

○田中 わかりました。何かご質問ございますか。

○阿曾沼 基本的な質問なんですけど、2週間カルチャーして、それを入えられるときには、先ほどFAXでCD4かCD25が割合がふえてくる。それからFoxp3もふえてくる。その部分だけを入れたのではなくて、全部を入られたんですか。

○場集田 全部です。

○阿曾沼 ですから、それでReg-T like cellsと言われているゆえんは、全体を含んだものを入られた。

○場集田 そうですね。

○阿曾沼 そこだけを採って入れるということはやられたことはないんですか。

○場集田 そうですね、単離するの大変なんですね。時間がかかっちゃって。

○阿曾沼 もう一つは、2週間のカルチャーの中で、なんでそこがふえてくるんですか。

○場集田 ふえてくるんじゃないかと、ほかの細胞が死んでいるんだと思うんです。ですから、結果的に。

○阿曾沼 じゃ生き残っているという。

○場集田 生き残っていると考えると、そのあたりの機序に関しては、ちょっと文科省の研究費の下りた時点で、今年はちょっとレグTと我々の言っているReg-T like cellsとどう違うのかとか、今年の研究目標で学問的に明らかにしていこうかなと思っています。

○田中 僕らが悩んだのは、現実に臨床でトレランスになった人がいるというところで、なった人となっていない人の違いは何かと。そんなに明確な差はないんですよ。だからその辺でTレグから来るアプローチの人は、現実には河合先生の実験でも先生の恐らく研究でも、まずトレランスはできましたと。だから余りTレグ、Foxp3にこだわると、結構別の方向に行く可能性がありますよね。

○小林 田中先生がおっしゃったのは、例えば拒絶反応のグラフトを採ってくると、意外とTレグがエクспанションしちやっていると、小柴さんたちの臨床データを見ると、そのときディスカッションになったのが、やはりアダプティブセルトランスファーでTレグをボンと入れて、トレランスをインダクションさせるときの、臓器を拒絶しようとするクローンと、入って押さえ込もうとするクローンの比率の問題が非常に大きくきてきて、体内の中では、恐らく拒絶反応が起ころうとする瞬間にTレグも立ち上がって数をふやしているんじゃないかと。だから、病理像の結構アーリーな状況で拒絶反応が始まったときにTレグのリンパ球がグラフトの中にいるんじゃないかという説明をしていたんですけどね。

だから、非常にバランス的な問題が難しく、このアダプティブセルトランスファーの系が臨床でパッと行くか行かないか。

○田中 タイミングも重要ですね。

○小林 非常に難しいところそこが課題があって、そこをうまくブレイクスルーすると、コントロール可能かなって、つまり体内でTレグをうまくエクспанションで

できれば、体内でのプレカーサーなりが、プレカーサーがふえられますよね。先生言われるようにマチレーションしてしまうと、ほとんどもうふえる力もなくなって、それをファンクションはあるんだけど、数をどっとう入れてあげられないというところがあるんじゃないかなど。

だから、先生の言っている Reg-T like cells の方が、プレカーサーが入っていれば、効く可能性がある。全部マチレーションしてしまっているのをいれると、相当数を入れてあげないと難しいかもしれないけど、まだふえられる可能性のある細胞をごそっと入れている可能性はありますよね。

○田中 この種の研究の非常に難しいところは、結果を見ているのか、導入を見ているのか、いつもつきまとう問題ですよ。スタートが最初、キメラをいったときには、もうこれで解決できるんじゃないかというのがあって、あれもシュミット、ハノーバーグループがちょっと否定していて、いまだにスタートがいうのも、免疫抑制剤を最初はかけないといけないけど、サブクリニカルのリゼクションが逆にトランスを誘導するんだという考え方から、研究者のみなさんがここを何とかブレイクスルーすればノーベル賞になると思うんですけど、いずれにしても、場集田先生、研究は研究で大事ですけど、余りこういうところは世界の動向がどういう方向にあるのかというのを、少しこの研究班では、メッセージとして出していただけたらありがたい、よろしいでしょうか。

そしたら、ちょっとこの辺で10分ほど休憩したいと思います。

(16時10分 休憩)

(16時23分 再開)

○田中 それでは次、再生医療の問題も、基本的には国際比較ですから、我が国の事情を十分認識して、現状はどうかということも国際的にどうなのかということも含めて、浅原先生お願いします。

○浅原 きょうは、このプロジェクトの中の国際比較という部分でのところまでちょっと追及はできないんですけども、現在私たちが行っている血管再生、あるいはそれに関連する、あるいはほかの再生医療の現状から考えて、こういうふうな例えれば問題点が起きているとか、こういうふうに進んでいるというところから、今後どうあってほしいというお話をさせていただきたいと思います。

この内容に関して、できれば来年度の中で何とか国際比較ができるような形でまとめてみたいというふうに考えています。

私たちが現在、先端医療センターの中で行っているのは、この虚血性疾患に対する再生治療です。虚血というのは、血管性の障害によって血流がとどえて、臓器の危険な状態、ここに対して、血管再生療法という形でその臓器を救おうというのが私たちのねらいです。

今、行っている代表的なのは、下肢の虚血性疾患に対しての治療ですけど、この場合、血管閉塞などが起きてその先の足、下肢が虚血になって、患者さんの疼痛、潰瘍、壊死の症状が悪化してきます。最終的に下肢の切断、あるいはこういう潰瘍などからの重症感染症で命にかかわるような重篤な病気です。こういう患者さんに対して、実際のこの虚血の部分に、血管が失われている場所に細胞を移植して新しい血管を再生させて救おうという治療方法を展開しています。

今私たちが使っているのは、骨髄由来のCD34陽性の細胞、あるいはCD133陽性の細胞です。これは実際にこの細胞群が、もともとは皆さんもご存じだと思うん

ですけれども、血液の幹細胞を含んでいるということから、有名になったんですけれども、この細胞群の中に、血管をつくるような細胞群というのがやはり含まれていて、これの細胞群による血管再生がかなり強力に起きます。それと、この細胞群のおもしろいのは、この血管の新生因子、あるいは血管の誘導因子というのがかなりリッチに出てきます。それともう一つおもしろいことは、この細胞群から臓器の再生因子が出るとともに、臓器の前駆細胞群というのもこの中から出る場合があります。

この現象に関しては、今まだ研究中ですけれども、実際にこの細胞群は、かなり強力に血管再生を起こすんですけれども、それだけではなくて、臓器の再生に貢献をするということで、この細胞を移植して、治療しています。ターゲットは下肢の虚血性疾患とか、もっと大きなターゲットとしては、心臓の虚血の患者さんに対しての治療が実際に行われています。

その中で、この下肢の虚血に関して、特に先端医療センターの方では、強力に進めているところなんですけど、この方法は、G-CSFというお薬を使って体の中で、先ほどのCD34陽性の細胞をふやしておいて、そしてこのアフレーションで体外循環をかけて、単核球をまず集めてきて、その中からCD34陽性の細胞だけを選んで、この細胞群を直接患者さんに移植をするという形をとっています。

例えばですけれども、難治性の潰瘍が治療後にリカバリーする。あるいはこの虚血の段階というのは、こういうFontaineの分類でスコア化しているんですけど、実際はかなり重症である、最重篤の第4度、あるいは第3度の後半の部分の患者さんばかりだったんですけれども、治療後には大体88%がこの重篤な3、4度のところからリカバリーしています。エスケープしています。

具体的な結果に関しては、きょうはご紹介はしませんけど、今のプロトコルというのは、こういうG-CSFというお薬を使って、体の中でふやしておいて、これをうまく集めてきて、虚血の部分に直接移植をするという形での再生治療になっています。この形では、大分臨床研究として進んできたわけです。

先ほどの臨床研究は、17例を終えたところで、とりあえずクローズしました。効果は効果的であるということと、安全性は確認しています。私たちのところでは、この細胞治療を、じゃ今後どういう形でつなげるのかということ、いろいろディスカッションしてきました。これは一般的な再生医療の加速化という形でのリストアップをしていますけれども、簡単に言うと、この臨床研究を保険医療化する、あるいは臨床研究を非保険医療化するのどちらかになります。

後者の方はこれは一般的に言うと、自費診療というような形になると思いますし、国にサポートしていただいて、治療をできるようにするとすれば、保険医療化という形になるだろうと思います。その医薬品の承認とか、医療機器の承認を経て、保険診療へのステップアップをするということはどう描いていくのかというのが非常に大事になります。

どちらの場合も、それぞれ患者さんにメリットがあるようにするというのが一番大事なわけで、どちらでもいいと思うんですけれども、例えば現時点で、こういう非保険医療化で進めているような企業もあります。例えば、メディネットさんとか、それなりの保険医療を想定しない形で患者さんに貢献するというやり方もあるだろうとは思っています。

ただ、何とかその保険医療できるような形にしたいということで考えたときどうするか、いろんな議論は、この先端医療センターの中で行われたわけですけれども、この先端医療センターの中に、我々の研究部門以外に臨床研究の支援部、あるいはこのTRIの臨床研究情報センターとのディスカッションでいろいろ進めてきました。

我々が一番最初に行ったのは、この臨床研究ですので、その後保険医療化にしてい

くためには、私たちの一つの治療の形態としては、細胞の分離する機械というのが承認をされていませんでした。それ以外に先ほどG-CSFというお薬が使われていたわけなんですけれども、G-CSFというのは、現状で言う血液の方では、承認を受けているお薬で、しかも先進医療としては、ここの幹細胞をふやすお薬として、認める方向でいっていますので、ここは何とか恐らくクリアできるだろうということがわかってきましたので、CD34の陽性の細胞を分離する機械の部分で、これを医療機器として申請をしなければいけないというようなことがわかってきました。

そうすると、結局この医療機器の申請のための次の段階に入るということで、臨床治験に入る前に、この医師主導型の臨床治験という形をとる必要があるだろう、この方が進みやすいだろうというようなことがわかってきました。

実際に、臨床研究の段階では、申請者は研究者で行います。承認を得るのが施設の倫理委員会、それと厚生省の方で、結局現時点で言う審査会があります。このプロトコル自身は、企業主導ではなくて、研究者、医師主導型になります。資金というのは、研究者が自分で確保する必要があって、国とか、あるいは私的な助成金を、あるいは場合によっては、大学なりの施設からのサポートで行うようなケースもあります。

それに対して、現時点で我々がこれの次にとったステップというのが、医師主導型の臨床治験です。これはやはり医師である研究者が申請をします。承認は当然施設での承認をとるとともに、PMDAとの話し合いでこの臨床治験というのを確定します。承認が得られたところで、実際にやはり研究者がお金を確保して、この場合には、ある程度この将来の企業主導の治験を前提としていますので、企業からの物のサポートなどを受けることができるようになります。それ以外に、何らかの国からの、あるいは私的な助成金を確保して行うことができます。

あと、もう一つ今回我々がこれに移行するにあたって思ったことは、PMDAの人たちもなるべく事前に議論してこの臨床治験に入っていきたいと。入ってほしいと、これを前提としていますので、できる限り最少の数を症例でなるべく臨床治験を始めるためのプリリミナリーのデータさえ出してくれば、こっちに入っていくといいよというような姿勢がありましたので、そういう点でこの段階というのは、研究者が大がかりの研究をする必要はありません。この申請の段階で、もう既に企業の人たちも実際にPMDAとディスカッションをして、これを終えて次にどういうふうに入っていく臨床治験に入ろうというようなことが、進めていくことができます。そういう点で、この流れというのは、確かに将来的な臨床治験を含めて保険医療化に持っていくためには便利なシステムになりつつあるんだろうというふうに思います。

今のは、私たちの例をとってお話をしたんですけど、こういう新しい治療方法を開発していったときに、再生医療の産業化、あるいは医療としての加速化をさせるためには、どんな流れがあるのかということを考えなきゃいけないと思います。その中で、今現時点での再生医療の対象となっているのが、この細胞治療と、それから組織治療、臓器治療ということになります。

細胞治療としては、自分自身の細胞を使うか、それとも他人の細胞を使うか。そのままプライマリーで使うか、あるいは加工して使うかという形になります。組織の治療の場合は、やはり自分の組織、あるいは他人の組織を移植するかどうか。あるいは、自分自身の細胞で加工した組織、あるいは他人の細胞で加工した組織が考えられます。

このうちの自家の組織、あるいは他家の組織というのは、今までのくくりで言う移植医療ということになりますので、現時点でもうかなり進行している領域かと思えます。

それから、臓器治療の場合には、今までも随分ディスカッションがされていますけれども、一般的な臓器移植と、それから人工臓器での移植というのがありますので、

これも既に医療として、進行しつつあるということが言えると思います。こういう点で、この赤の部分というのは、移植医療というくくりで一応再生医療の中に入れてさせていただきました。

緑の部分が再生医療ということになります。臓器の治療ということになると、自分の細胞で加工した臓器、あるいは他人の細胞で加工した臓器というのが対象になります。ここで、自分の細胞で加工する場合ということになると、例えばiPS細胞、あるいは、自分のアダルトステムセル、自分の体の中に入っているものを使う場合もあります。他家というふうに言うと、例えば臍帯血とか、あるいは骨髄の細胞で他人の細胞を使つての治療ができる場合、あるいは死亡細胞も他人の細胞を使つて、その中で再生をするメカニズムだけを利用して、細胞はそのまま、例えば拒絶されて死んでいっても、再生する過程を促進するためのグロースファクターとかサイトカインの治療として、こういうものが考えられています。

細かい部分というのは、普通の一般的な情報ですので、きょうお話をするような内容ではないんですけども、それぞれの段階というものの進みぐあい違います。その中で、移植医療以外の再生、新しく再生として加わってきた部分というのは、やはりまだ進行が遅いのが現状です。そういうものが臨床研究として始まってきたときに、次に、医療に入っていくのにどうしていったらいいのかという道筋が全くないというのが現状になっています。

実際に、医療として発展させるためのスキームなんですけれども、細胞治療を例にとつてお話をすると、実際に病院で細胞を分離します。これを実際に病院の中で終えてしまえば、それは臨床研究として成り立つんですけども、あるいは将来的に自費診療でやっている分には、この中で完結をします。ただこれが医療化ということになってくると、それぞれの製品の品質保証、いろんな管理をしなければなりません。例えば、運搬管理が必要かどうかは、その形態によると思うんですけども、製造管理、それから品質管理というのを行わなければいけません。これをアカデミアがいつまでもたくさんいる患者さんを治療していくということは不可能だと思いますので、そこにはやはり産業化というのが必要になってくる可能性が高いだろうと思います。

こういう道筋として、病院の中で行われるだけじゃなくて、それなりの品質を持ったセンターというのを利用して使う方法と、それからもう一つは、技術をもっと高めていって、それぞれの医療施設の中で、この道筋を完結するというような二通りが再生医療としては考えられるだろうと思います。

それぞれのこういう治療方法に応じて、病院型が使えるものと、それからセンター化をしないと実現ができないというような治療方法があります。例えば、こういう臓器の加工臓器をつくるような場合は、これはほぼセンター化して製品のような形で病院が利用せざるを得ないと思います。それに対して自分の自家細胞とか他家細胞自身を何らかの形で病院で利用しようというのは、病院型というのは、意外と適応しやすいということになります。

この部分で、なんで僕が整理をしたかということになるんですけども、実際に例えばこの前のシステムにしても、それぞれの製造の管理、それから品質の管理をだれがどうやって責任を持ってやるのか。だれがそのお墨つきを出すのか。あるいは運搬管理が必要になってきたら、それをどうやって基準を設けてこれをレギュレーションしていくのかという部分が今のところほとんどでき上がっていません。私たちの治療方法がこういうふうにできそうだから、じゃ例えば企業さんなりのセンター化されたところで行いたいんですけども、これを進めるに当たってどんな医療システムで行っていったらいいんですかというのを問い合わせる場所もないですし、その基準もありません。

そういう点で、今までの医療産業の中では、こういう製品とか製品加工に関するレギュレーションの整備というのが行われてきていますし、まだこれから行われようとしているんですけども、それ以外に医療システムのレギュレーションの整理というのが恐らく必要になるのではないかなというふうに思います。

もちろん、まだこの医療システムに関するレギュレーションというのも、具体像がなかなか少なくなくて、例えば今J-T E Cさんが人口皮膚でどういうふうに行っていくかというので一つの例をつくってはいますけれども、あれに当てはまるものだけが一つの道筋ができただけであって、細胞治療だったらどう、あるいは細胞加工したときにどういう道筋をたどるのか。あるいはセルラインでの製品をつくったときにはどういう道筋でいくのかという、この医療システムに関するレギュレーションというのをもう少し明らかにする必要があるんじゃないかなというふうに思います。

そういうものを考えるに当たって、私自身が自分自身でいろんなコンタクトをとりながら考えていくことは当然できるんですけども、やはり行政の方と、それから企業の方と、そして当然知財とか臨床研究情報センターのレギュラトリーメディスンの方々と、それから当然医療機関と大学施設という、それぞれの単位が全部が集まった段階でやはりディスカッションしていく必要があるんだろうというふうに感じます。

ちょっと短いですけども、こういうような形で今進んでいるということと、こういう問題が出てきているというようなことで、きょうは議論をしていただきたいというふうに思います。

○田中 ありがとうございました。

先生の触れられていないところに、やはり研究しているときに医療補償、例えば事故に対する補償とか、このあたりは今どうなっているんですか。特に再生医療は。

○浅原 それは、きょうは確かに出さなかったんですけども、非常に不確かな部分であることは確かだと思います。

実際に、例えば臨床研究をするときに、補償はどうするのか、それから今度は医師主導型の臨床治験になったときはどういうシステムなのか。臨床治験のときはどういうシステムなのかというのは、それぞれ違うと思います。臨床研究に関するシステムというのは、前例が幾つもありますから、ある程度の形があると思うんですけども、臨床研究のときの確かに補償のシステムというのは、基本的に例えば保険会社の製品としてそういうものがちゃんと存在するかということありません。そのディスカッションというのは行われていると思うんですけども、まだ具体的な例としては、確か出てきていないと思います。

海外でも、これは実は問題になっていまして。

○田中 海外でも同じ問題になっている。

○浅原 はい。そういう保険会社としての製品をつくっているところは、確かあると思うんですけども、それ自身を行政がちゃんと指導してつくっているわけではなくて、これはちゃんと情報を僕も集めておきますけれども、かなり高額なもので、それをしっかりと利用しているような臨床研究というのは、確か少なかったと思います。

○田中 これについては国際的なところを調べていただければと思います。

○浅原 はい、そうですね。

○田中 それと同じように加藤先生にお願いしようと思っているのが、生体ドナーの補償についてです。骨髄バンクの骨髄提供者の補償は、もう確立されているんですが、肝移植とか腎移植のリビングドナーについては、何の補償もされていないので、一回これを移植学会から交渉したことがあるんですけども、実際どれくらいかかるのか、どれぐらい事故率があるのか、そういう情報が何もないので、保険会社として

は、補償のトラックに乗せられないという返事で断念したことがあります。そういう意味では、再生医療を加速化するとしたら、ここは非常に重要なところなので、海外がどうなっているか、調べていただけますか。

○浅原 はい。今は施設が危険をおかしてやっているということですからね。

○田中 ええ。患者さんに説明するときはどう説明しているんですか。

○浅原 それはその施設でというか、それと臨床研究のプロトコールをつくるときに、こういうふうにするしかないということを決めて、それを明記して患者さんに承諾書を得るときに、文書の中には書いてありますから、患者さんにとっては、書いてあれば、とりあえずオーケーだと思うんですけども、施設にとっては、全く補償はないまま始めなきゃいけないというのが現状だと思います。

○田中 はい。ほかに何かありますか。

○小林 浅原先生のスライドで、病院内完結型治療という、例えば生体肝移植もそうですし、そういう場合は、企業のコントリビューション非常に難しいですよ。やはり商品をどこにターゲットを与えて、それが例えば医薬品なのかデバイスなのかというふうな扱いと、そのプロセスの中で企業がコントリビュートして、それが儲けにつながるかということが極めて明確化しないと、企業はなかなか持ってきづらいですよね。

外国もほとんどそうだったんですけども、僕の聞いたところで、シュールマンとって、さっきちょっと紹介したスプリングポイントプロジェクトのときのブタのラ島はセルラーだったんですね。セルラーで当局として。すなわち、そのセルラーのものがエンドトキシンのレベルがこのくらいだとか、クオリティがこのくらいだとかいうふうなことを企業が補償して幾らということで、コモディティ、商品として……するというのが先生が言われる、いわゆる企業のコントリビューションしたときの企業の儲け、サイズということになるんだと思うんですね。

日本みたいに何でもかんでも保険診療の中で物事をやろうとすると、国費も破綻していますし、アメリカは例えば臓器移植を受けに行くというと、例えば何千万か用意しないといけないけど、お金がなくなったら次の日、出ていけなんですよ。何も補償がないです。日本みたいに優しい国はないなとは思いつつ、やはり結構クリアカットのところがあって、日本の企業がやはりこの再生医療にコントリビューションしていくのは、どこで儲けるのというのが余り明確化されていないんじゃないかなと思うんですね。

○浅原 そうですね。

○小林 だから、僕も勉強していこうとは思いますが、大きく分けてデバイスなのか、それから医薬品なのか、これは日本で決定的なお金のかかり方の違いがありますよね。デバイスなのか、デバイスだったら薬みたいに強烈なことが要らないわけですし、簡単にゾロンもつくれるわけですし、特許がないと。だから知財と知財に絡んで医薬品なのか、デバイスなのか、結構重要な要素かなと思って。

○田中 今回のスーパー特区も、結局今の日本の医療システムをかえてもらっては困る、レギュレーションをかえてもらっては困る、この範囲内でとにかく創業、再生、それから医療機器の開発をしなさいということになると、逆にどういうプロモーションがあるのかという、実際やる人にとっては、前もって早くネゴシエーションできますよというような話で、それを彼らがかえればいい話で、この今の医療システムをかえてはならないという大きなインパクトであるようなんです。

だから、浅原先生にお願いは、先生が考えるさっきのコンソーシアム、行政とは何を指すのか、ああいうところをもう少しこの場を設定してちょっと踏み込んで対応というか、イメージじゃなくてもっとメッセージとして、どうやって引き出すかとい

うを出していただけますか。

○浅原　　そうですね、そのとおりですね。今の現状でどこがやっていて、これだけ複雑だというふうな話が出なきゃいけないところです。

○田中　　ぜひ、先生は実際やっているんだから、もっと強くメッセージを出していただければと思います。

○浅原　　はい。

○田中　　小林先生への何かレスポンスございますか。

○浅原　　そのとおりだと思います。実際にまず、医薬なのか機器なのかによって全然違います。それは部署が違いますから、ただ今度は、逆にその違いによって実現性が全然違うということ自身がちょっとおかしいかなという気もします。再生医療の中で、やっていることは同じでも細胞を製品とするような場合と、結局は細胞を製品としているんだけど、形は機器の形でいけるようなものもありますから、結果は同じなんだけれども、恐らくアプローチの仕方が違うということは、医療従事者側、いわゆるユーザーですよね。再生医療のユーザー側からすると何かおかしいかなという気はします。

○田中　　そうですね。

それでは、次は医療分野における特許ということで、竹田さんお願いします。

○竹田　　今、産業の話がありましたけれども、現在社会において利益の源泉というのは、知財しかないと言われていまして、知財が利益を生み出すんだと。

だから、産業に密接にかかわりますし、あと医療のお医者さんがやる部分じゃない、多くの部分は医療産業として本当に企業が医療を支えているという状況になっていますので、医療分野における特許をどう保護するかというのが非常に重要で議論をされているところです。

きょうの話は、医療の医療関連の特許の保護対象という話をしますが、再生医療に関しては、人そのものをというか、人の細胞を特許対象にしていたり、遺伝子そのものを特許対象にしていると。自然界に存在するそのものが特許保護対象で、特許って、新規性、要するに新規であることが大事なのに、もう既に皆様の体の中にある遺伝子とか、細胞が特許になるというのがどういうことなのかという、そういうところから、1980年代ぐらいから議論されてきて、結局人の細胞も特許になるし、人の遺伝子も特許になる。

それは、自然界に存在するような様式じゃなくて、単離することによって非常に役に立つということがわかったので、単離された遺伝子が特許になっているんです。単離された細胞が特許になっていると、そういう考え方で新規性の問題を整理してきました。

ただ、今再生医療を考えたときに、人の細胞、単離された細胞が特許になるんですが、ずっと歴史的に見ると、微生物の特許、単離された微生物の特許が特許になるよというところから、生物が特許になるというのが始まっています。

微生物の特許というのは、ジェノタイプの特許なんですね。だからジェノタイプの特許と言っていいと思うんですが、ヒトの細胞はフェノタイプでクレームしています。今まである審査基準はすべてジェノタイプとか、化合物とか、一個しかない特定できる化合物の審査基準なんです。どんどん変わっていくフェノタイプをクレームしているヒト細胞の特許の権利範囲はどこまでなのかは、大きな問題です。

きょうは、何が特許保護対象なのかという話をします。医療方法の特許保護に関して、国の知的財産戦略会議でずっと議論されています。今回、3回目になります。田中先生に配っていただいた資料の4がこの2003年のときに議論された内容です。その後、2005年にもまた審査されて、2003年では自己細胞を生体外で増殖さ

せるような方法で、これも特許保護対象ですよというのが2003年です。2005年が、投与方法とか投与量とかそういうところに特徴あるものも、ものの形で与えますよと、方法じゃなくてももので与えますよというのが、2005年に改定されています。

今2008年の議論では、iPSのこともありますので、先端医療分野にもうちょっと保護を与えたらいいんじゃないかなということで、今検討をされています。その資料そのものをきょう説明資料に使わせてもらってお話をします。

もう一つは、あとこれとは別にES細胞は、アメリカでは特許になっているんですが、ヨーロッパで対応する特許が、この11月25日にES細胞には特許を与えないというヨーロッパ特許庁の審決が出ましたので、それで確定です。ヨーロッパにおける特許としては、少なくともトムソンのES細胞は特許が与えられないということは確定しましたので、そのご報告を最後にしたいと思います。

我が国の特許制度なんですが、医療行為、人間を手術・治療・診断する方法が、特許を与えられないというのは、産業上利用することができる発明に該当しないと、特許を受けるためには産業上利用することができる発明でないといけませんというふうなことになっています。

これは、審査基準で決められていて、法律上は産業上利用することができる発明をしたものは、特許を受けることができるということで、あくまでも審査基準です。行政が審査基準として決めているものです。この辺は、後でもちょっとお話するんですが、ヨーロッパはそういう言い方じゃなくて、法律上で人間の手術・治療・診断する方法は特許を与えないと、人間ではなくて動物というふうになっていて、日本では人間だけなんですが、ヨーロッパでは動物も特許保護対象ではないということになっています。

ただ、後で詳しく言いますが、医薬品という形にすれば医薬の用途、抗がん剤みたいな形にすれば特許を与えますよというようなことになっていて、方法の書き方をすると特許を与えない。この辺をちょっと詳しく話します。

化合物Xに降圧作用がありますということを発見しました。化合物Xはもう既に知られていますという場合、有効成分Xを含有することを特徴とする高血圧治療剤と、こういう書き方をすると特許対象になります。有効成分Xを投与することを特徴とする高血圧の治療方法と書くと、特許対象外の医療行為ですよというような考え方です。

だから、実質的には同じ発明に対して保護はできます。しかもものとして保護できるので、こういうものが売られていたらそれ自体を押さえられますと、こっちは治療方法なので先生が治療をしている現場を押えるしかないということで、より強い保護が受けられるというのがものとしての保護です。

この辺の流れを書いているのがこれです。以前はこのさっき言った産業上利用することができる発明の考え方のこれは変遷なんですが、最初は、人体を構成する、人を構成要件とする発明は、産業上利用することができる発明とは認めないということで、そういうものを人がクレーム、つまり特許請求の範囲に入っていればだめですよと、どんな場合でも人が入っていればだめですよ。人の毛髪の量を測定する方法とか、そういう場合も医療と関係なしに測定する方法であっても、人が入ったらだめですよというのがこの時代です。平成5年に、これがこういう手術・治療・診断にかかわっています。だから、医療以外の人を測定する方法とかそういうのは、この時点で特許保護対象になりました。

平成15年、さっき言った2003年の時点で、自家採取細胞由来製品ですね、アロの場合はこの時点でオーケーだったんですが、オートに対してもこの15年で許しますと、で、17年でさらに機器の作動方法とか特に医薬の方だったら、投与方法と

かそういうものも「もの」の形で特許にしますというふうにかわっていっています。これはすべて審査基準でかわっていますので、法律がかわったわけじゃないですというのが、日本の特許法の特徴です。

ちょっと余り時間もないので詳しくやれないので、ここはちょっと飛ばします。

これは、医療機器なので飛ばしまして、特に新たな用途のところで投与方法で特許になりますよというのが、この部分なんです、ここでも投与方法と書いているんですが、要するに投与方法をかえることによって、対象患者群とか投与の適用部位が異なる場合だけが許しますということなんです。

ちょっとその話を先にしますと、アメリカは投与方法で許されるんです。だからこういう人間を手術する方法とか人間を治療する方法、こういう方法の形で許されるんですが、日本も同じことが抗がん剤とか1時間にこれとこれを投与するとかそういう方法、そのための製剤みたいな形で許されるんですが、ここですね、この投与方法とか投与間隔で許される部分が、患者の対象群が少しかわる場合だけが許されてかわらない場合には新規性がないとして許されないというのが、本当の意味の投与方法、投与間隔とかをかえることによって、副作用が少なくなるとか治療効果がよくなるというのは特許として許されない。この辺を製薬会社が非常に今問題視しているところで、広がりがアメリカとはかなり違いますね。

「もの」で特許するのは、権利の強さという意味ではいいんだけど、実際許している部分はかなり違いますということですので、これをもうちょっと細かく話しますけれども、田中先生が最初におっしゃっていた米国と豪州だけがすべて許していると、オーストラリアだけがすべて許していると、それ以外はほとんどの国ではバツです。許していません。手術方法・治療方法は全くだめで、診断方法も診断と書くような書き方では、大体許さないというような、人に対して直接診断するという場合は許さないというようなプラクティスをとっています。本当に医者やるような行為は、特許を与えないというようなプラクティスをとっています。

測定方法にしても、日本では血液を採って血液中の何かを測定するというのは、特許を与えられるんですが、人体そのものを測定する方法は医療行為であれば、それが診断方法と書いていなくても医療のために測定するのであれば許されないというのが、日本のプラクティスです。ただ、ほとんどの場合は機械にかけたり、取り出して測定する血液みたいなものはすべてそうですし、機械を使って測定する場合も出てきたデータを加工する方法とかそういうものであれば特許を与えられるので、かなりの部分では実際には特許を与えられているというのが現状です。

あと、日米欧の法律の考え方がかなり違いますというのは、日本はこの産業上利用することができる発明から審査基準で、後はこういうものを決めていきます。人間を手術・治療または診断する方法は、産業上利用することができる発明に該当しない。欧州の場合は、法律そのものですね、欧州特許条約で次のものには特許を与えないということにしています。米国はそういう全く規定がなくて、特許法じゃなくてそういう公序良俗みたいな規定は、ほかの法律ですべきというような考え方で全然違った考え方をとっています。

さっき言っていたのが、考え方としては日本はこう書かなきゃいけないと、アメリカは治療方法と書かなきゃいけないという、ただ我々特許をやる者からすると、同じ抗がん剤といたってもものでしょうと、「もの」が公知なら、「もの」と「もの」を比べて同じものだったら新規性がないと、化合物Aが知られて化合物Aが胃潰瘍にききますということが胃潰瘍治療剤として知られても、同じものが抗がん剤に用いられるといっても、「もの」としては同じであるという考え方の方がわかりやすいでしょう。要するに、治療方法、投与することによって治療方法が新しく見つかったとい

うそちらが発明の特徴でしょうと考える方が、よりわかりやすいんじゃないんですかというのが、大方の特許をやる人間の考え方です。

これも異論があるんですけどね、アメリカ的な考え方の方がわかりやすい。どちらが発明の特徴かといえば、方法のところに特徴があるんじゃないんですかと、化合物Aの使い方のところに特徴があるんじゃないんですかというような考え方です。同じようなことですね。

併用の場合が、最近特に日本でも許されるようになった組み合わせたという言い方で併用を書きましょと、以前は合剤しかなかったんですよね。有効成分CとEを組み合わせたじゃなくて、両方含む治療薬ということであれば別々に投与した場合は特許侵害じゃないというような考え方ですね。そういうことでこういう組み合わせという表現は認められなかったんですが、最近認められて併用をカバーするというような形になっています。これが先ほど説明したものです。色で区別していますが、日本が一番狭いということです。ヨーロッパは若干広いですが、USは先ほど言ったような考え方が違うんで、こことここはほとんど同じものなので、こちらの方が広いですというような考え方です。

あと医療行為に特許を与えることによって、医者が特許侵害になるんで治療を行えないというようなことが生じるというのが、この医療行為に特許を与えないという一番大きな理由だと言われているんです。

アメリカはその例外規定がありますということで、これは年代を追っているんですが、1993年にパリンさんという方が特許を持っていたんですが、訴えたんですよ。医師が医師を訴えたということで、そういうことがあってはいけないということで、特別に立法されたんですが、これが本当の手術方法みたいな特許なんですよ。白内障の手術方法ということで、ただここで侵害じゃないと言っているのは、こういう手術方法の特許だけであって、こういうものは侵害ですよと、バイオテクノロジーの特許の実施とか、普通の医薬品を投与するというのは侵害なんです。

今でも特許侵害品の薬をお医者さんが患者さんに投与することは、侵害と言われているので、要するに侵害品の医薬品をお医者さんに処方されるというのは、侵害で訴えられる危険性があります。それは、何ら担保されておりませんということなんですよね。

だから、今さら医療行為に特許を与えようが与えないが、医者はいつも特許侵害の危険性を持っておられるということには、何らかわりはないんですが、こういう国のこういう場で、だれも言いたがらないというのがあるみたいです。新たにそういうものに特許を与えることによってさらに、さらにといっても少しだけ、ほんの少しだけなんですけど、特許侵害になるというものがふえるにすぎないですよ。この辺、本当に本当は一番議論していただいて、いろんな今でも侵害になるような行為は、医者は訴えられないとする方が、私はいいいんじゃないかとずっと思っております。

そうすることによって、例えばさっき言った侵害品を医者が投与する行為は、侵害だけれども、侵害品を提供している会社があるわけですよ、それで訴えられたらそれで救済は十分されるわけですから、今は医者も侵害だということになっていますので、そういうことによって訴えられるというのはやはりおかしいので、実際には訴えられる可能性は法律上はあるわけですから、それもこの際、こういうものに特許を与えるときに、同時に医者は訴えてはいけないような医者の医療行為そのものに対しては、特許権の効力は及ばないというような法に改正される方が、私はいいいんじゃないかなと思っております。

だから、本当はアメリカでも訴えられるんですよと、訴えられないのは本当の手術方法とかそういうものだけですので、手術方法が特許になったところで、医者が医者

を訴えられないのであれば、特許をとる意味もほとんどないとする手術方法の場合は、医者以外が行うことはほとんどないわけですから、そういう意味では、そういう本当の医者が行うような行為に関しては、特許を与えないかというようなことになっているのと、等しいですということになっています。

欧州も2年前に特許法が改正してしまして、これもクレームの表現方法だけなのでちょっと飛ばします。

最後に、ESが特許にならなかったという話です。欧州の特許条約EPC53条には、こういうふうな規定があります。公序良俗規定ですね。公序良俗に反する発明は、特許を与えられませんということになっております。EUのバイオ指令が1998年に出しております。そのESの特許は、これは以前の特許なんです、このEUバイオ指令ののっつて欧州特許条約の施行規則を改訂しています。この23dというところに、工業または商業目的でのヒトの胚の使用は、欧州特許は付与されないというふうになっております。

その98年に法律ができたんですが、トムソンの出願は96年に法律のできる前に出願されております。この明細書には、ヒトES細胞は、胚の一部の組織を破壊する方法によってのみ作成できることが記載されている。このように工業的に利用可能な製品を製造するために、最初の材料としてヒト胚を使用している以上、工業目的でヒト胚を使用するものであることに相違ないということで、EPC規則23dの違反なので特許を与えないということが、最初の審決でも決定されていますというか、間違えました、審査でそうになりました。その後、審判部に行ったのですが、これは法律問題なのでということで、拡大審判定に行って、去年の11月25日に審決がなされています。

出願規則が適用されるのかどうかということ、適用されたとして胚の破壊を含まないクレームにまで適用されるのか。胚を含まないというのがES細胞そのもののクレームは、製造法だったら胚の破壊を含まなくても、ES細胞そのものは破壊をしないと、ES細胞そのものだからと、そういうものまで適用されるのかということ、公序良俗規定がそのようなクレームを禁止しているのか。ヒト胚を破壊しないで同一物が得られるのであれば、例えばiPSみたいなですね、こういうことが議論されました。

一応判断としては、改正規則発効前に出願された案件を含め、すべての継続出願に適用されるということになりました。これは、そのあくまでも規則で細部を決めただけですよということになっております。

結局、結論としては、ヨーロッパでは公序良俗規定によって、ES細胞には特許を与えないということになりました。このトムソンのESだけじゃなくて、ESを使った分化させる方法とか、そういうものについても、このトムソンの審決が出るまで、すべて審査がとまっていた。これから動き出すと思うんですが、とまっていたときは、この結論が出ないのであれば拒絶しますよと、ES細胞を使っているので拒絶しますよというような言い方を審査官がされて、審査をとめますか、どうしますかと出願に言って、ほとんどの人はとめてくださいということで、とまっていたので、これから動き出した審査がどうなるのかというのは、かなり注目されるどころ、ES細胞そのものを使用すること自体がだめかもしれないということでかなり注目されていて、もうそろそろ11月ですから動き出すんじゃないかなと言われておりますので、注目したいと思っております。以上です。

○田中 ありがとうございます。

それでは、時間も迫っていますので次、遠藤さんお願いします。

○遠藤 再生医療の国際比較ということで、海外の状況と日本の相対的な位置とこのを今回調べてみました。

まず最初に、国別の再生医療の臨床開発プロジェクト、基本的にここにありますが、再生医療の開発製品で臨床段階に入っているもの、ごく一部臨床直前のものも含まれています。N数が全部で102、ですから全世界の主要国で、今現在、102製品が臨床開発段階に入っています。日本を含めて全世界で承認を受けたのが24製品、やはり米国が一番多くて67、次UKが10、ドイツ7、イタリア4、日本3で、この中でちょっとあれっと思ったのがスイスです。スイスは医薬品の分野では非常に強く、ロシュとかノバルティスがありますが、一つもまだ臨床に入っていないので、ちょっとイレギュラーかなと思っていました。

実際にどういう製品があるかというのは、全部今回お見せしたいと思います。製品の定義ですが、一つの製品があつて複数の適応症があつた場合には、二つあるいは三つというようにカウントしてあります。まず、最初は皮膚あるいは表皮ですが、多数の製品が既にもう発売されています。一部の製品は臨床開発段階に、もしくはフェーズ3の段階というところでは。

次に、CV、循環器の分野を説明させていただきます。循環器の分野では、残念ながら承認を受けている製品はまだ一つもございません。一番進んでいるのでフェーズ3のバイオハートのマイオセルという製品のみです。

次に、Cancerのがん、がんは非常にたくさん開発製品がありますが、これもまた承認を受けた製品というのは一つもありません。一番進んでいるのがフェーズ3で、これは前立腺がんに対する細胞治療薬になっています。このがんのところで見ていただきたいのが、オリジネーター開発の会社に加えて、共同開発の会社が結構多いということで、この中に日本の武田薬品工業とか、あるいはキリン、タカラという名前が見られます。

次に、免疫、代謝系、あと中枢神経系ですが、この分野でも承認を受けた製品はありません。一番進んでいるのがフェーズ3あるいはフェーズ2という段階なので、まだものが見えていないという段階です。

次に、骨と軟骨ですが、皮膚と同じように非常にたくさんの製品が承認されている、もしくは開発中です。軟骨で特徴的な国、GEというのはドイツですが、ドイツが結構多くの製品を輩出しています。

○田中 遠藤さんのところはどこに入っているんですか。

○遠藤 今当社がやっているのは、ケアースという製品で、海外で発売されている製品になります。

先ほどから再生医療に対しての定義というのは、若干話題になりましたが、まずここにあるのが欧州における再生医療の定義、先端医療は先端医療製品という定義になっています。これを英語で言いますと、Advanced medicinal product という訳になっておりまして、対応する医薬品庁にはCATというコミッティがありまして、その下にワーキンググループで細胞の分野のワーキンググループと遺伝子分野のワーキンググループの専門の部署が既に設けられています。そのAdvanced Therapyですが、この中には遺伝子治療、細胞治療、それと組織工学製品も入っています。この三つの製品群の位置づけですが、左が一番古典的な化学合成による医薬品、右側が医療機械、その中間ぐらいでかなり幅広いという位置づけになっています。

○浅原 すみません、先ほどのリストは医療機器も入っているんですか、再生関係。

○遠藤 この中では遺伝子、遺伝子じゃなくてこの細胞治療になっています。ちょっとこの定義が完全に明確に分けるのは難しいんですけども、一般的に細胞を使ったもので、先ほどの移植等に関しては含めていません。

○浅原 はい。

○遠藤 米国に関しましては、同じように製品のプロファイル次第では、CBERというのはバイオロジックを取り扱う部門で、医薬品だったらCDER、医療機器でしたらCDRH、この三つの部署が製品のリスクとプロファイルに応じて担当します。CBERの中では、このような二つの部署がありまして、Advisory Committeeとしても専門のAdvisory Committeeが立ち上がっています。

○田中 これは人数まではわかりませんよね。

○遠藤 数十名ぐらいと思うんですけども。

このAdvisory Committeeも定期的開催されて、1年に数回ですが、その議事録等はかなり公表されています、製品開発に非常に役に立ちます。

日本ではその専門の部署がなく、既存の医療機器、もしくは生物系審査部が対応しているという状況になっています。今現在は再生医療、細胞を中心に扱っている段階です。

次に、各国地域の薬事規制環境ということで、本スライドで説明させていただきます。それぞれの国で再生医療に関するガイドラインがどれだけ出ているのかというのを見ってみました。EMAとFDAと厚労省において、ガイドラインの数が22、17、14が発出されています。この中には、例えば90年代後半に初めて発行され、その後で、何回か改訂されたものも一つというふうにカウントしています。ガイドラインの中身を安全性と有効性と品質に分けますと、それぞれのガイドラインで複数の項目を扱っている場合もありますが、大体このように安全性が非常に大きなウエイトを占めている、次に品質、一番特徴的なのが日本のガイドラインでは、有効性に関する記載が一つもなかったということです。

具体的にどういうことかと言いますと、例えば非臨床から臨床に移るときには、安全性と品質に関しては、膨大な細かい記載がありますが、例えば動物実験ではどのような有効性試験をどのようにして行えばよいのかという、そのような記載が全くないということ。次に臨床試験に入った場合、どのような試験デザインで、どういう比較が必要なのか、そしてエンドポイントは何を設定するのか、このような記載がないために、安全性と品質の部分に対する対応で皆、正直疲れているんじゃないのかというところだと思います。

海外は、この同じようなウエイトで有効性に関してのガイドラインというのは、かなり詳細に出てきています。

○田中 それもアクセスできるんですね。

○遠藤 すべて公表されています、当然。データベースみたいなものを今作成しております。

数に関しましては、各地域間で大差がありません。日本は若干少ない傾向がありますが、同じような範囲内であり、今申しましたように、日本は安全性と品質で、一番最初の町野先生の発表で、日本は保護規制が最初にあつて、活用がないという話がありました、似たような状況ではないかなという印象を持って聞いていました。

FDAに関しましては特定の適応症、具体的には軟骨の損傷等に関するガイドラインがありますので、例えば軟骨の損傷の製品を開発したい場合には、こういうふうによれば承認まで行きますという、筋道が示されていますが、日本ではそれに該当するものはまだ公表されていません。

欧州に関しましては、昨年12月30日にEMAがすべての先端医療製品の担当になりましたので、欧州でのガイドラインというのは、一番最新の知見にもとづいており、非常に良いものばかりです。

具体例として、当社の例になりますが、現在、当社はドイツから技術投入したケアースという培養軟骨の製品を開発しております、その申請承認に対する照会事項と

いうのを日米欧で比較してみました。このケアースの特徴、薬事上の特徴というのは、恐らく世界で初めて日米欧、3局で開発される製品であり、国際比較を行いやすいというのがあります。

このケアースという製品は、ドイツで開発された製品、ドイツの医薬品庁では照会事項ゼロで、2002年にすぐに承認されています。このとき症例数は、ヒトの症例数がゼロでした、1例もなし。2005年にFDAにINDした際の照会事項は6個でした。このときにヒトの症例数が800例ぐらいなので、だいぶヒトでの蓄積ができています。2007年にオーストラリア(TGA)に申請した際には、照会事項が5個、症例数が1,200例。

日本は、一番最後で症例数1,300例、かなり安全性と有効性のデータが蓄積されて、この時点で重篤な有害症例というのは一例ありませんでしたが、日本の当局の照会が圧倒的に多く、39個という結果になっています。自然に考えれば、少なくともいいのかなというの正直なところでは。

この39個が、どのような意味合いがあるのか、こちらにあるのは医薬品医療機器総合機構の方が、再生医療学会という雑誌に投稿した資料です。確認申請に対する照会事項の数をあらわして、X軸が照会事項の数、縦軸が専門協議までに行くのに要した日数1,200日、○というのが経験のある会社なので、恐らくキリンとかテルモだと思います。あの程度の医薬系の大きい会社。△がベンチャー企業なので、恐らくJ-TECとかアルプラストとかBCSとか、ああいうところです。

今回、当社の申請資料に対する照会事項数が39個で、他社に比べ実は非常に少なかったんです。それでも、やはり海外に比べると際立って多いという状況です。恐らくこの原因は、やはり安全性と品質に非常に高いハードルを運用面で行っていることが示唆されると思っています。

次にこれまでの承認・販売状況ということで、FDA、EU、日本、簡単なんですが、記載させてもらいました。

日本においては、まず承認をとらないと発売等はできない。あるいは医療機関内において医師法のもとで実施するしか道はありませんが、FDAでは正式の筋道として承認前にCompassionate-useもしくはEmergency-use、あるいは医療機器でしたらHumanitarian Device Exemptionというシステムがありますので、事実上、未承認状態でも使用可能です。ただし、この場合は生命の危険があるとか、有効な治療法が全くなくて非常に難渋している症例に限定されます。

次に、通常は承認を受ければSummary for Basis of Approval、SBAが公表されますが、このHumanitarian Device Exemptionの場合は、Summary of Safety and Probable Benefitということで、ある意味では仮承認のような形で承認されています。この代表的な例が培養表皮のエピセルになります。これはもう80年代後半にSSPBというシステムのもとでデータが公表されています。

次にEUですが、EUにおいては先ほど申しましたように、2007年までは国別に全くバラバラで製造基準に適合すれば、臨床例もなしに発売できました。それはもうある意味では、黙認状態で、自主販売でした。その場合においては、公的機関からの薬事承認を受けておりませんので、保険の対象にはなりません。例えばドイツでしたら、地方の政府と病院がある程度の予算権を持っていますので、そういう部分で費用の一部はカバーされています。例えば50%の治療費が免除されるという形です。

2008年から新しいEUのダイレクティブ、欧州指令が出まして、ハードルが非常に高くなりました。医薬品と同じようなCommon Technical Document、臨床試験に関しましては、原則として無作為化比較試験が求められています。

次に小児ですね、小児に対する開発プログラムの提出が求められており、ほとんど

医薬品と同じように非常に高いハードルとなっています。日本の状況ですが、FDAのような特例的な扱いはまずありません。次に、先ほどの臨床に入る前の上乗せの基準が運用面で非常に高くなっていると考えられます。

最後の分析になりますが、これは先端医療製品の年度別のオーファン薬、希少疾病薬の指定状況等を示してあります。青いのがFDAで、ピンクがEU、黄色が日本で1製品しかありません。それぞれの地域においてこのシステムの運用の開始年が違いますが、FDA、EUを含めて次第に増加傾向です。

この内訳としては、先端医療なので再生医療製品と遺伝子両方が含まれています。日本は黄色で、1製品のみ。こちらが細胞関係で、こちらが遺伝子関係ということになっていますので、圧倒的に日本が少ないという状況です。

次に、こちらがすべてのオーファン指定薬製品と、再生医療と遺伝子治療に分けた図になります。FDA、EU、日本それぞれありまして、制度の運用開始がそれぞれ異なっていて、FDAが1983年から、EUが2000年から、日本では1993年からになっておりまして、これまでに指定を受けた製品も加えると、約2,500強と200ぐらいでかなり差があります。欧州に関しましては、恐らく運用開始年がおくれていますので、FDAと同じような審査基準で行っていると思いますけれども、日本はオーファン指定の基準が恐らく最も厳しいと思います。

承認率が地域によりかなり違います。FDAが17%、欧州は運用が遅いので低い。日本は65%と非常に高い数字になっています。恐らくこれはいろいろな解釈があると思いますが、日本の担当者の方は恐らく指定責任的な考えが非常に強いので、かなり確度が高くないと、指定してくださらないというのがあります。もう一つの解釈が希少疾病薬は、ほとんどが海外で創薬されていますので、海外である程度めどが立ってから日本に来ますので、必然的に見込みのあるものが日本で申請される。このように二つの解釈が考えられます。

再生、遺伝子関係に関しましては、これまでオーファン指定を受けた製品で、承認されたものは、どの地域においても一つもありません。

まとめになりますが、今回は、臨床開発の製品数と薬事環境、特にガイドライン、最後に希少疾病の観点から日米欧の比較を実施させていただきました。非常にあいまいな表現ですが、日本は製品開発が遅れているという結論が示唆されます。

このような遅れているという状況は、今回の再生医療だけではなくて、80年代、90年代、遺伝子組換え製品とか、抗体医薬の分野でも起きていて、ある意味では3回目、同じことが繰り返されていると思っています。

なぜ、こういうような過ちが繰り返されるのかというのは、来年度以降調査したいと思っています。

海外では審査基準が非常に厳しくなっていますが、日本においては、産学の方からは、主にむしろ緩和してほしい、緩くしてほしい、あるいは極端なことを言えば、臨床研究で承認してほしいという、かなり反対の方向に向かっています。

海外で厳格化になっているところで、日本では例えば臨床研究のみで承認したら、日本オンリーの製品になってしまい、グローバル展開というのは恐らく非常に難しいと思います。

最後になりますが、今回は三つの角度から遅れがあるということで、原因は恐らく一つのものではなくて、複数のものが重なっていると思いますので、次回以降は、その原因の追及及び多角的な対応法を調べたいと思っています。以上です。

○田中 ありがとうございました。

 こういうデータというのは、皆さん知っている話ですか。

○浅原 いや、全然知らないですよ。

○遠藤 業界の方は、結構感情論が全面に出る傾向があるため、やはり数字は出した方がいいんじゃないかなということ、今回はまとめさせて頂きました。

○浅原 そうですね。数字見たことないですからね。参考になります。

○田中 これのデータベースはどのような形で調べたんですか。

○遠藤 これは、基本的に例えば医薬品のデータベースで2万製品が網羅されているものがありますが、再生医療というキーワードでは検索できないため、マニュアルでやりました。主要国に限定されていますけれども。

○田中 そしたら、これはこの研究班の一つの大きなデータになると思うので、そのデータベースのとり方を少し書いていただいて、マニュアルでも何でも、こういう方法論でデータベースを出しましたということで、よろしくお願いします。

○遠藤 はい。

○田中 何かご質問ありますか。

○浅原 あそこの日本での製品開発がおくれているというふうに言われているけれども、それは基本部分の製品開発のデータはないですよね。

○遠藤 臨床に入る前。

○浅原 臨床に入るところでの開発ということですね。

○遠藤 臨床に入る前のプロジェクトを把握するのは非常に難しいため、今回は臨床段階に限定しています。基礎研究ですと正直、自己申告のレベルになっていますので、データベース化は容易ではありません。

ただ、圧倒的に大きな問題は、基礎から臨床に入るのが非常に遅延しているのではないかという点だと思います。特に確認申請に関しましては、資料の準備で最長でしたら7年かかっている企業もあるわけで、それでしたら、さすがにもう企業として存続できないぐらい大変な問題だろうと思っています。

○浅原 あと最近、再生医療の細胞治療の方で、ドイツの方の事例なんですけど、骨髄の移植治療に関して、製品とかそういうことを考えるんじゃなくて、いわゆる保険、保険と言っても国の保険じゃなくて、保険会社の方に認めてもらうような形でそのプロジェクトのデータを出して、それで治療自身を私的な保険会社からその治療を受けたときにお金が出るというような形の臨床に持っていこうとしているのがあるんですけれども、そういうのはつかまえられないですかね、こういう調査では。

やはり、製品とかそういうものを持っている会社でのデータになってしまう。

○遠藤 今回は、あくまでも製品というくくりでやっています。

○田中 結果として出てきたものですか。

○遠藤 出てくるものとしては、今おっしゃったような、一地方の中核病院、プラス関連病院でされているような形態になってくると思うので、そういうのはなかなか把握するのが難しいです。

今回ご紹介した、例えば軟骨でしたら、ドイツでは、ドイツ政府が各自治体にお金を配って、その一部が医療機関の中である程度裁量があって、今年は何例、例えば10例の軟骨に対しては補助しましょうとか、そういうような間接的な形での補助になっているようです。

○田中 あの39個、あれはかなりリーズナブルですね。

○遠藤 多分当局の方からすれば、そうだと思います。しかし、海外と比較すると多過ぎる。また、細かい質問が多いということと、あと海外のFDAとTGAが共通して質問しており非常に重要な項目で、レトロウイルスに関するものですが、日本の当局からは全くなかったという項目もありました。

○田中 そうすると、遠藤さんの方からこういう厚生行政に指針を出すのは難しいと思うので、この研究班からそういうデータが出れば、きちんと出しておいた方が

いいですよ。

○遠藤 恐らく先ほどのガイドラインの数とかは、そういうことできるんです。ただ、運用はかなり差があると思いますので、そこをいかに理解していただけるのかというのが難しいところだと思っています。

○田中 最後に言われた欧米は、少しレギュレーションの方向に行っていると。

○遠藤 かなり厳しい方向には行っています。

○田中 その原因はやはり当然あるわけで、その辺も最後の年に調べていただければと思います。

○遠藤 はい。

○浅原 確かに臨床研究は、余りにも簡単にやられ過ぎていたことは確かですけど、それが影響しているんですかね。医師が認めれば、どんどんトライアルできるようなシステムでしたよね。

○遠藤 はい。

○浅原 だけど、今言われているレギュレーションというのは、製品開発のことですよ。

○遠藤 はい、日本でよく再生医療がマスコミで取り上げられたときは、ドナー不足の解消というのが結構、今でもありますが、今回の各国の臨床段階、実はそういうものじゃなく、基本的には医薬品、あるいは新しい治療法の開発であって、既存のものと比較するという傾向は、やはり非常に強いと思います。

今現在、例えばがんの分野でも樹状細胞を投与するだとか、NK細胞とかT細胞を投与しますが、やはり既存のものどれだけいいか悪いかという段階、そういうような位置づけだと思います。ですから、あくまでも製品、それを臨床のエビデンスとしては、やはり無作為化の比較試験できちんと出しましょうという流れになっていると思います。

医療機関の中で完結した場合は、その地域ではこじんまりとした事業としては成立するかもしれませんが、海外には多分出ていけないと思います。海外で高いハードルをつくられてしまったので、そうした場合、製薬会社は、日本の製品には興味がないということになってくる可能性が高いと思います。

○田中 逆にこっちがね。

○遠藤 はい。ただ残念ながら、残念かどうかわからないんですが、彼たち（海外）がもうシステムをつくってしまったので、乗らざるを得ないという状況だと思います。

○田中 そういうことから言うと、浅原先生がおっしゃったように早く企業側に持っていくというのは大きいですね。

○浅原 そうですね。

○田中 長時間ありがとうございました。

私の不手際で時間を超過してしまい申し訳ありません。

それでは、本日はありがとうございました。

(17時58分 閉会)

日本の臓器移植法 — 出自、現状、将来 —

第2回班会議（厚生労働科学研究・田中班）

町野朔（上智大学法学研究科）

平成21年2月8日

（財）先端医療振興財団 臨床研究情報センター



I 出自：札幌医大心臓移植事件、脳死臨調、臓器移植法



臓器移植法の成立

- ▶ 札幌医科大学心臓移植（1968年）
- ▶ 札幌地検不起訴処分（1970年）re.殺人罪・業務上過失致死罪
- ▶ 筑波大学付属病院臓器同時移植（1974年）
- ▶ 脳死臨調最終報告書（1992年）
- ▶ 法律案第129回国会提出（1994年）
- ▶ 法律案（中山案）第139回国会提出（1996年）、修正後成立（1997年）
- ▶ 臓器移植法施行（1997年）
- ▶ 水戸地検不起訴処分（1998年）re.殺人罪・傷害致死罪

札幌医大心臓移植事件の法的決着

- ▶ 1968年8月8日：札幌医科大学でわが国初の心臓移植。ドナー（水泳中溺死）、レシービエント（重症の心臓弁膜症）
- ▶ 1968年10月29日：レシービエント死亡
- ▶ 1968年12月3日、1969年3月6日、1970年8月26日、刑事告発。“ドナーに対する殺人罪、レシービエントに対する業務上過失致死罪”
- ▶ 1970年9月1日、9月29日、不起訴処分。心臓死説。ドナーが生きていたという証拠なし。レシービエントの心臓移植手術は医療の裁量性の範囲内。

朝日新聞（1970年9月3・4・5日）



II 現状：日本の臓器移植法の特徴



(1) 「死体」臓器移植法

- 死体移植のみを対象とする。
- 法1条（目的） この法律は、...臓器の移植術に使用されるための臓器を死体から摘出すること...につき必要な事項を規定することにより、移植医療の適正な実施に資することを目的とする。
- ガイドライン第12 生体からの臓器移植の取扱いに関する事項

(2) 「臓器」移植法

- 5条（定義） この法律において「臓器」とは、人の心臓、肺、肝臓、腎臓その他の厚生労働省令で定める内臓及び眼球をいう。
- 規則1条（内臓の範囲） 臓器の移植に関する法律、第5条に規定する厚生労働省令で定める内臓は、腎臓及び小腸とする。
- ガイドライン第13 組織移植の取扱いに関する事項 法が規定しているのは、臓器の移植等についてであって、皮膚、血管、心臓弁、骨等の組織の移植については対象としておらず、また、これら組織の移植のための特段の法令はないが、通常本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的見地、社会的見地等から相当と認められる場合には許容されるものであること。したがって、組織の摘出に当たっては、組織の摘出に係る遺族等の承諾を得ることが適法であり、遺族等に対して、摘出する組織の種類やその目的等について十分な説明を行った上で、書面により承諾を得ることが運用上適切であること。

(3) 「死」があつたりなかったりする

- 6条（臓器の摘出） 2 前項に規定する「脳死した者の身体」とは、その身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であつて脳幹を含む全能の機能が不可逆的に停止するにいたつたと判定されたものの身体をいう。
- 3 臓器の摘出に係る前項の判定は、当該者が第1項に規定する意思の表示に併せて前項による判定に従う意思を書面により表示している場合であつて、その旨の告知を受けたその者の家族が当該判定を拒まないとき又は家族がないときに限り、行うことができる。
- 目的と判定による相対化

(4) 脳死と心臓死との差別化

- 附則4条（経過措置） 1 医師は、当分の間、第6条第1項に規定する場合のほか、死亡した者が生存中に眼球又は腎臓を移植術に使用されるために提供する意思を書面より表示している場合以外の場合であつて、遺族が当該眼球又は腎臓の摘出について書面により承諾しているときにおいても、移植術に使用されるための眼球又は腎臓を、同条第2項の脳死した者の身体以外の死体から摘出することができる。
- 角腎法より厳格にしない。
- 臓器移植法は「脳死臓器移植法」

(5) 本人のOpt-In+遺族のOpt-Out

- 附則4条以外の場合
- 6条（臓器の摘出） 1 医師は、死亡した者が生存中に臓器を移植術に使用されるために提供する意思を書面により表示している場合であつて、その旨の告知を受けた遺族が当該臓器の摘出を拒まないとき又は遺族がないときは、この法律に基づき、移植術に使用されるための臓器を、死体(脳死した者の身体を含む。以下に同じ。)から摘出することができる。

法の要求以上(?)の厳格な運用

1. 遺族のopt-inを要求している（ガイドライン第4参照）。
2. 脳死体からの臓器の提供は、限定された臓器提供施設においてのみ行うことができ、脳死の判断もそこで行われなければならない（ガイドライン第3）。大学附属病院、日本救急医学会の指導医指定施設、日本脳神経外科学会の専門医訓練施設（A項）、救命救急センターとして認定された施設）。
3. 臓器提供を前提とする脳死判定のために患者を提供施設に搬送することは認められていない。
4. 眼球、角膜、鼓膜の提供については脳死判定を行わない（法的脳死判定マニュアルⅦ）。
5. ドナー候補者の意思確認の時期は脳死判定終了以前に行うことができない。