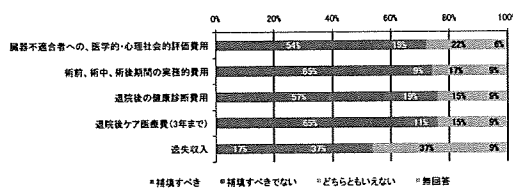


がいました。

- 医学的：術後癒着のため嘔吐。地元が遠方であり、そこでの癒着剥離術を希望され、依頼した。
- ドナー術後に勤務先から雇用を打ち切られた症例あり（因果関係は不明）。
- 術後胆汁症のため、入院が長引いた。しかし、会社側の理解により休暇は延長された。
- それまでの労働が不可能となった。
- リストラ 2 例（雇用形態上長期入院できず）退職 2 例（レシピエント看護のため）
- 生体肝移植ドナー（左肝グラフト）で胃の肝切離面への癒着に伴う高度な胃の排池障害を認め、日常生活に支障をきたしたために退職せざるをえなかった女性の事例があります。現在は結婚されて幸せに暮らしておられます。
- 術後の疼痛等により、御本人が就労開始目標としていた日程より、就労開始が遅れた。
- 職場でのリストラ、本人が希望していない部署へ配置替え。昇進の対象外（病気と同じ扱いにされ困ったと。）となった。留年（学生）。生命保険の加入を断られる。生命保険給付金を受けられない。傷病手当がつかない。

Q-12：「イスタンブール宣言」では、移植医療運営機関を経由する形で生体ドナーへの費用補填を認める例について述べています。下の各項目について、あなた個人のお考えをお聞かせ下さい。あなたのお考えにあてはまる番号を、表の下に示す3つからお選びになり、記入欄にご記入ください。

Q-12. イスタンブール宣言の費用補填案への意見



費用補填への意見

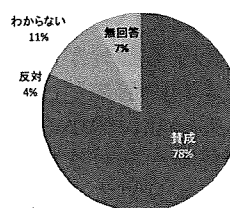
- 脳死肝移植ドナーの遺族に対する助成を先に考えるべきである。
- リスクが高いが必要な医療です。生体肝移植自体の診療報酬を大幅に引き上げが

必要です。

- 全くケースバイケースで、一律の規定は混乱を招く気がします。
- 一般的な入院保険がおりのよう働きかけをしてほしい。
- 医療に関する費用はすべて国で補償すべきである
- 生体移植は積極的に推進すべき治療法ではないと考えているので、費用補填は最低限とするべきと思います。
- 保険適用とした以上、保険あるいは混合診療（受益者＝レシピエントが補償する）を認めるなどしてまかなわれるべきだと思います。
- 術後ドナーが数年たって、具合が悪くなったのは全てオペのせいによるとは限らない。
- 費用のトラブルが多くなることを勘案すると、術後はある一定の期間を超えればドナー本人に医療費が請求されるのはいたしかたないことかもしれない。
- ドナー体験者を讃えられるような社会にするためには、ドナー体験者は、日本国における税金の負担を少なくするとか、国として、何らかの免除や優遇措置を講じたほうがよいと思われる。
- どちらともいえない

Q-13：「イスタンブール宣言」では、生体ドナーが臓器不全に陥った場合には、その希望に応じて優先的に臓器にアクセスする権利を与えるべきだと述べています。あなた個人は、この考えに賛成ですか？ 一つだけ選んで、○を入れて下さい。

Q-13. 生体ドナーが臓器不全の場合の優先的な臓器アクセス権



本調査、ドナー調査委員会への意見

- 調査の内容についてはよく練られており、敬服いたしますが、これまでは肝移植研究会の行なっている他の生体ドナー調査

や登録事業と有機的に連結されておらず、今後の具体的な提言や問題解決策に繋がっていないように思います。米国 UNOS が施設認定で規定している生体ドナーのケアシステムのように、ある程度強制力を持ったシステムが必要かと思えます。

- お疲れ様です。大変重要で有益な取り組みと思えます。データを拝見出来るのを楽しみにしております。
- 先日当院の肝移植症例 100 例で、一斉に SF36 を含めたアンケートをとりました。2005 年調査よりも詳細で単一施設調査ですので、今後参考になりうるかと存じます
- レシピエント死亡症例や、長期いつまで経過を診るべきかについて、肝移植研究会としての practical な指針が出れば助かります。
- 生体ドナー経験者の臓器へのアクセス権の優先性は摘出した臓器に対しての優先権に限定するべきである。そうでなければ、異なる臓器を優先的に獲得するために異なる臓器の提供を、打算的に行う人が必ず出現すると思えます
- 委員会の先生方にとっても、大変な作業とは思いますが、提供者手術における諸問題の解決のためには、これからも定期的に種々のアンケート調査などを施行することは、絶対的に重要であると思えます。
- 生体肝移植が大多数を占める本邦において、ドナーのケア体制を詳細に調査することは非常に有意義であり、また必要と考えます。先生方のご尽力に心より深く感謝申し上げます。
- ドナーを守っていく取り組みは大事だと思います。これからも活動を継続していかれることを期待しています。
- 一部回答に苦慮する部分がありました。私どもはまだまだ症例数が少ないので十分な対応をしていないのかも知れませんが、腎、脾の移植もありますので歩調を合わせているつもりです
- 今後とも宜しく願いいたします。
- 移植医療の発展には、官民一体となった移植医療へのサポートが必要と思えます。そのためにも、このような調査は不可欠と考えます。
- 2007 年春以降、事情により生体肝移植を休止しています。2007 年春の時点におけ

る状況でお答え致しました。

- ドナー調査報告書を、ドナー外来及び地域病院連携の中で活用していきたい。
- 今後も、ドナー安全を確保するための指標作成のご努力頂きますようお願い致します。
- ドナーの経済的な負担が、肉体的負担、精神的負担に加えて今後、重要な問題となるのでは？
- ドナーの方にはできるだけ長期にわたり外来を受診していただくようお願いしていますが、仕事が忙しい等の理由で、どうしても術後期間の経過とともに受診率が下がるのが実情です。
- 今後も多くの生体ドナーの声が届けられるように、今後は、レシピエント移植コーディネーターの意見を取り入れられるような機会があれば幸いです。恐らく、コーディネーターは、移植医の知らない移植についての家族問題を一番多く知っている存在だと思います。

以上

謝辞：本アンケート調査にあたり回答頂いた各所施設、取りまとめに尽力頂いた絵野沢伸氏、武藤香織氏に感謝申し上げます。

D. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし
3. その他

小林英司、高原史郎：渡航移植の制限－世界の潮流－ 腎臓 32(2):72-77 2009
小林英司：イスタンブール宣言にかかわって わが国における早期移植の現況と将来展望－脳死移植実施10周年を記念して－ III. 臓器移植の倫理性 移植44 Special Issue :S154-S157 2009

E. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

7. 再生医療分野における 情報収集と実態調査

木内 哲也

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較
分担研究報告書

分担研究課題 移植施設認定と機能評価の国際比較
分担研究者 木内哲也 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

臓器移植医療を実施する施設の選定基準、さらにその水準維持システムの実態と問題点を国際比較の中で明らかにし、我が国の移植医療システムの改善と発展に資することを目的として、移植施設へのアンケート調査、国内外のデータベース解析と情報収集を行った。その結果、わが国の臓器移植施設数が人口比と実施数からみて過剰である可能性が確認され、診療経験の不均等も明らかになったが、同様の問題を抱える国々も少なくない。一部の国で試みられている移植施設の機能と実績の評価・監査のシステムはわが国でも取り入れられるべきものである。臓器移植医療には国家レベルの医療施策が必要であり、受益者にとっての地理的利便性と技術的普遍性の兼ね合いが早急な課題である。

A. 研究目的

我が国の臓器移植医療は、1950年代の腎臓移植開始、60年代の肝臓移植・心臓移植開始と、技術面の導入においては欧米に劣らぬ迅速さを誇っているが、医療のシステム、とりわけ倫理・社会的要素が大きな比重を占める移植医療におけるシステム構築においては、欧米諸国と比べた遅れが指摘されている。こうしたシステムの代表は死体(脳死)臓器移植システムであり、人口あたりの臓器提供数がアジア諸国を含めた先進諸国中飛び抜けて低いという事実は、今後も我が国の大きな課題である。一方、倫理的側面の強い高度先進技術を倫理性・平等性・透明性を保ちながら維持発展させる努力は、特に生体臓器提供者(生体ドナー)が多数を占める我が国の移植医療においては、諸外国にもまして重要である。

移植医療という倫理的側面の強い高度先進技術を行う施設をどのような基準で選定し、かつ、倫理性・透明性を保ちながらその技術水準をどのように維持していくかについては、我が国でも議論と試行錯誤が行われてきたが、現在でもその内容には様々な問題点が内包されている。本分担研究では、我が国の臨床臓器移植における施設認定とその維持更新の実態と問題点を国際比較のなかで明らかにし、将来へ向けた移植医療システムの評価と改善・発展に資することを目的とする。

B. 研究方法

1)国内の脳死肝移植認定施設を中心とした肝移植実施施設アンケート調査、2)日本臓器移植ネットワークのデータベース解析、3)日本肝移植研究会、日本臨床腎移植学会の症例登録データベース解析、4)欧米移植医からの個別情報収集、5)欧米諸国の臓器配分・移植ネットワークの公表データ解析、などの手法でデータを集め、それを解析した。

(倫理面への配慮)

人権擁護上の配慮または個人情報の扱いに関係するデータはない。

C. 研究結果

1) 我が国の臓器移植施設とその実施数

我が国では、2008年に132施設で1,206例の腎移植が行われたが、20例以上の移植を実施した施設は15施設(11.3%)のみで、全腎移植症例の約半数(46.1%;556例)がこれらの施設で行われていた。逆に、年間実施数が5例未満の施設が59施設(44.7%)に及び、これらの施設は合計で全腎移植症例の9.6%(116例)を行ったに過ぎなかった。

一方、2008年までに肝移植を行った施設は62施設に及んでいるが、年間の肝移植症例数は2005年をピークに減少傾向にあり、累積症例が100例を超える施設は15施設(24.2%)に過ぎず、累積10例未満の施設が16施設(25.8%)に及んでいる。2007年の症例数でみ

ると、20例以上の移植を実施した施設は7施設(11.4%)のみで、全肝移植症例の47.1%(209例)がこれらの施設で行われていた。逆に、年間実施数が5例未満の施設は37施設(60.7%)に及び、これらの施設は合計で全肝移植症例の11.7%(52例)を行ったに過ぎず、2007年には1例も行わなかった認定施設が12施設に及んでいた。

2) 我が国の生体移植・脳死移植依存度-肝移植を例に

脳死肝移植認定13施設を対象とした調査では、脳死肝移植が健保適用となった2006年4月からの3年間に13施設に紹介された18歳以上の移植適応患者は計1,805例に及んだが、そのうち脳死肝移植待機登録を行わずに生体肝移植を行い得た症例は施設平均40.1%(10.8-83.3%;総数では33.1%)、脳死肝移植待機登録を行った症例は施設平均22.8%(6.6-48.2%;総数では21.2%)に過ぎなかった。すなわち施設平均37%(総数で45.6%)の患者は、肝移植の適応があり生体肝移植を行えないにもかかわらず、脳死肝移植の待機登録を行っていない。

18歳未満の小児患者では、移植適応数252例のうち生体肝移植実施が施設平均69.7%(20-100%;総数で58.3%)と上昇するが、脳死肝移植待機登録は施設平均11.1%(0-40%;総数で7.9%)と少なく、施設平均19%(総数で33.7%)の患者はいずれの恩恵も受けていない。2009年3月までに脳死肝移植待機登録を行った全年齢層875例のうち、脳死肝移植が成就したものは7.2%にすぎず、37.7%が待機中に死亡、現在生存待機中の患者は27.7%であった(残り27.4%は生体移植、渡航移植、または登録取消)。

3) 米国における移植施設と症例数-肝移植を例に

米国UNOS/SRTRの2006年1月から2008年6月までの2年半のデータに基づく年間肝移植数は平均6,003例で、認定132施設のうち年間平均50例以上を実施する施設は36施設(34.8%)で、年間肝移植症例の70.8%(4,250例)がこれらの施設で行われていた(年間100例以上の施設は10.6%で、全症例の31.5%を実施)。逆に、年間症例数が10例未満の認定施設も26施設(19.7%)に及び、これらの施設は合計で全肝移植症例の1.6%(98例)を行ったに過ぎなかった。

4) 移植施設の機能評価-米国の肝移植を例に

米国では、SRTR(Scientific Registry of Transplant Recipients)という政府委託の研究機関が全臓器移植症例の詳細なデータを登録解析しており、各認定施設の実施症例を、ドナルド・ピエットの年齢・疾患・血液型などの因子を揃えた全国平均と比較した成績を定期的に公表している。これによれば、上記の期間にグラフト生着率が「有意に良好」と判定された肝移植

施設は、年間移植数が20例以上の86施設に集中しその4.7%(100例以上の施設では14.3%)に及ぶ一方、「有意に不良」と判定された施設は、年間症例数5例未満の10施設の20%に及ぶばかりでなく、年間症例数20例以上の施設の8.1%(100例以上の施設でも7.1%)にも及んでいた。

米国では2007年3月にCenters for Medicare and Medicaid(CMS)によって「施設ごとの生存成績は患者の危険因子を揃えた期待値を満たすべき」とする移植施設規制が発表され、これを満たすことが、公的保険制度の一角であるMedicareによる補填を受け続ける必要条件とされた。これに対して米国移植外科学会(ASTS)は、「現行の危険因子モデルで考慮されない因子の結果誤った評価を受けた場合、保険制度から閉め出される危険があり、移植施設が危険回避行動をとることによって移植医療の変革と進歩を妨げる」と反論している。

SRTRのデータによれば、肝移植ばかりでなく、腎移植や心移植においても、上記のCMS基準を満たさない施設は実施症例数と相関していないことが示されている。

5) 我が国の移植施設認定・評価制度

我が国の腎移植領域では、最近になって日本臨床腎移植学会が腎移植認定医制度(更新あり)を開始し、学会会員でセミナーを受講していることと3年以上の臨床経験(内科系は1年以上)などを条件に認定医を規定しているが、具体的な症例経験数は規定されていない。施設基準については、1)全麻下腎尿路手術が年間10例以上行われ、2)手術担当常勤医師2名以上のうち1名以上が5例以上の腎移植経験をもち腎移植認定医であること、3)腎移植臨床支援体制のあること、などを条件としているが、施設の評価更新については規定されていない。

肝移植領域には認定医/専門医制度はなく、施設認定基準として日本移植学会が1)肝切除術が年間20例以上(小児施設は別規定)、2)手術担当常勤医師5名以上のうち1名以上は肝移植の臨床経験のあること(症例数問わず)を挙げているのみである。移植臨床支援体制や肝移植内科医・コーディネータの配置などについても規定がなく、施設の機能評価や更新の規定もない。

6) 海外の移植施設認定・評価-米国を例に

米国では、UNOS(United Network for Organ Sharing)が移植プログラム認定基準を定めており、その内容には1)臓器別に認定移植外科医と認定移植内科医が在籍していること、2)24時間診療体制が維持され、十分な設備・人員、部門連携体制、診療支援体制が確保されていること、3)メンタルヘルス及び社会支援の専任職員が在籍していること、4)臨床移植コーディネータ、

医療費コーディネータ、移植薬剤師が在籍していること、5)生体ドナー移植を行う施設では専任のIndependent Donor Advocateを含む心理社会的な安全体制の整備、などが含まれ、それぞれの内容が詳細に規定されている。何よりも認定移植施設は、ドナーとレシピエントに関する詳細なデータを報告する義務を負い(生体ドナーについては2年間の追跡)、定期的な監査・評価を受け、生存率/生着率が全国平均と比べて有意に低い場合には、患者・施設要因について審査を受け、改善計画を提出し実施することが義務づけられている。

たとえば肝移植外科医・肝移植内科医の認定基準は、関連学会の専門医であることに加え、UNOS認定の移植修練施設で外科は2年間に45例(または5年間に60例)以上の手術参加、内科は1年間に30例(または5年間に50例)以上の診療経験(手術見学含む)を必要とし、2年間に20例(または5年間30例)以上のドナー手術への参加(内科は3例見学)が義務づけられている(小児は別規定)。加えて、関連領域の十分な最新知識が必要とされ、人格面や人柄までを含む詳細な推薦状を提出することが要求される。生体肝移植を行う外科医(施設あたり2名以上)は、さらに5年間で20例以上の大肝切除術(うち生体ドナー手術7例以上)に参加していることが求められている。

こうして認定された移植プログラムが十分な活動を維持できない場合を想定し、活動停止基準も設けられた。すなわち、2週間以上継続的に診療のできない事態、または、一定の移植数が確保できない事態(腎・肝・心移植では3ヶ月以上症例のない場合)には、最大12ヶ月まで自発的に移植を停止しなければならないと規定された(UNOS)。しかしながら一方で、この規定は施設代表者会議の反対によって2008年1月に抹消されている。

7) 海外の移植施設認定・評価-その他の諸国

そのほかの欧米諸国では、米国ほど詳細な施設認定・評価更新規定が公表されていないため、各国の移植医から直接情報を収集した。カナダでは医療保険を運営する州厚生局が移植プログラムの認可権をもつが、評価更新制度がないため、各州が移植施設認可基準を模索しているが、現在のところ明確な数値基準はない。国家レベルで中央政府が認可基準の作成に着手している。

ドイツでも移植臓器別に中央政府の厚生行政機関の認可が必要で、腎臓以外はすべて大学医療機関のみが認可される。たとえば肝移植では年間20例以上などの数字が議論されているが、明確な更新基準はなく、現在のところ、実施症例が少なくても認可を取り消されることはない

ベルギーでは、移植施設認可は厚生省が行うが、

明確な基準はなく、希望施設は臓器を問わず開始可能である。施設数制限論はあるが更新制はなく、すべての施設が継続可能である。ちなみに、肝移植施設は人口1千万当たり7施設と世界で最も多いとされる。

もっとも中央制御が強く行われていると思われるのは英国であり、移植施設の指定・認可はNHS (National Health Service)が行っているが、地理的な条件以外の基準は公開されていない。現在、腎移植施設は24施設、肝移植施設は7施設であるが、2008年度の施設当たりの移植数は前者で21-187例(総数2,497例)、後者で43-200例(総数701例)とやはり大きな幅がある。ただし、各施設ごとの生存率/生着率は定期的に公表されており、危険因子をそろえた全国平均との比較も行われている。

D. 考察

我が国では、腎移植(開始後約50年)・肝移植(開始後約20年)といった技術的普及の進んだ領域では、実施施設が乱立する傾向がある。肝移植を例にとれば、実施(経験のある)施設は、人口1千万当たり英国で1.1施設、米国4.2施設、日本4.9施設、ベルギー7施設と国際比較においても多くなっており、人口当たりの実施数を考慮すると、さらにその差は大きくなる。臓器移植は学習曲線による技術の向上やシステムの整備、さらに医療経済上の効率化が無視できない分野であるが、診療技術経験あるいは診療需要は限られた施設に偏っており、大きな不均等がある。

同様な傾向は、臓器移植医療先進国の一つであるはずの米国においても見られ、人口当たりの移植数我が国よりはるかに多く、その大多数が脳死臓器移植である、という決定的な背景の差はあるものの、多くの技術経験を有する施設とそうでない施設の格差が常に議論の対象になっている。一方で、施設の機能評価が「危険因子をそろえた場合の成績比較」という形で常に試みられ、公表されるシステムは、我が国に決定的に欠けているものである。もちろん、評価の手法とその妥当性についての議論は常に切り離すことができないものであるが、「施設の成績・機能と診療症例数に相関がない」というデータは、重要な示唆を内包している。

我が国の臓器移植施設の適正数とその機能評価を考える上で考慮すべき重要な点は、人口当たりの臓器移植数が諸外国と比べて少ないことに加え、その多く(腎臓移植で約80%、肝臓移植で95%以上)を生体臓器移植に依存しているという点である。生体臓器移植は、技術的な面ばかりでなく倫理的・心理社会的な面でも、脳死臓器移植よりずっと高い水準を

求められる医療であるが、たとえば、脳死肝移植認定施設間で生体肝移植施行率に10-80%(成人)と大きな幅がある事実は、単に家族の志向や身体的条件以外に施設間の基準や方針の違いなどの要因が介入している可能性を示唆する。また、脳死肝移植待機登録率の幅(7-40%)にも患者家族の意向以外の施設間の方針の差が介入している可能性がある。

我が国の移植施設認定システムは、少なくとも腎・肝移植領域においては、欧米の制度を参考にしているとはいえ、生体・死体臓器移植を問わず、現行を追認する形で後付けされた面があり、機能評価を厳密に行っているとは言いがたい。一方、米国の認定システムは、手術技術にとどまらぬ移植関連内科側の整備、施設全体の連携・支援体制、移植医療に特異的な専門職の配備など、ソフトウェアも含めた点を細かく規定し、報告・監査義務を設けるなど、実際にどの程度厳しく運営されているかは別にしても、少なくとも、臓器移植という非常に社会性・倫理性の高い医療に対する強い姿勢はうかがわれる。

移植医療を実施する施設の認定・評価・更新をめぐることは、臓器移植の先進国とみなされる欧米諸国でも議論が続けられており、死体臓器移植主体か生体臓器移植主体かという決定的な違いはあるものの、我が国と少なからず同様の議論が行われている。米国において、症例数を基準としたプログラム活動停止規定が抹消されたという事実は、高い理念を掲げて運用を試みても、その実施との間には距離があることを示唆している。

さらに一つのモデルとして参考になるのが英国型であり、我が国が目標とすべき一つの形である可能性があるが、限られた施設間にもその症例数やおそらく技術水準にも大きな幅があり、患者にとっての地理的利便性と技術的普遍性・効率性・学習曲線とをどう折り合わせるかについては今後も議論が必要になると思われる。

E. 結論

本研究により、我が国の移植施設数が、人口比と実施数からみて国際比較においても過剰である可能性が確認され、診療経験の不均等も明らかになった。また、一部の国で試みられている機能と実績の評価と監査のシステムは、わが国でも取り入れられるべきものであると考えられる。

移植医療は広範な社会的なネットワークと平等性を必要とする分野であると同時に、いまだ未完成で進化し続ける医療であり、知的で国家レベルの医療施策が必要である。特に生体臓器移植が多数を占める我が国の現状では、その重要性は一層大きい。医療の

受益者にとっての地理的利便性と技術的普遍性の兼ね合いをどのように配慮すべきかが早急な課題であり、移植医療の倫理性を維持する上での大きな因子となると考えられる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	11件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	1件
そのうち主なもの 論文発表	

- ・ 伊藤和幸、長井俊志、亀井秀弥、中村太郎、木内哲也. 生体移植医療の実際-生体肝移植. 医学と薬学 61(3):304-313, 2009.
学会発表
- ・ 木内哲也. わが国における肝移植医療の現状と課題. 虎の門病院レジデント同窓会講演会、2009年4月25日、東京.
- ・ 木内哲也. わが国の肝移植システム: 10年の検証と次への提言(シンポジウム企画)、第27回日本肝移植研究会、2009年7月11日、三島.
- ・ 木内哲也. 脳死肝移植の実態. 第6回伊豆肝臓カンファレンス、2010年1月23日、沼津.

2) 海外

口頭発表	1件
原著論文による発表	5件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの 論文発表	

- ・ Shunji Nagai, yuhiro Fujimoto, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi. Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy. Br J Surg. 96: 437-444, 2009.
- ・ Hiroyuki Sugimoto, Koichi Kato, Masashi Hirota, ShinTakeda, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi, Akimasa Nakao. Serial measurement of Doppler hepatic hemodynamic parameters for the diagnosis of acute rejection after live donor liver transplantation. Liver Transplantation 15: 1119-1125, 2009.

- Shunji Nagai, Yasuhiro Fujimoto, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Tetsuya Kiuchi. Noninvasive positive pressure ventilation to prevent respiratory collapse after extubation: clinical case reports. *Transplant Proc* 2009; 41(9): 3919-22.
- Shunji Nagai, Ito M, Hideya Kamei, Taro Nakamura, Hisami Ando, Tetsuya Kiuchi. Indirect immunohistochemical evaluation of graft fibrosis and interface hepatitis after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009 (in press).
学会発表
- Masatoshi Ishigami, Yoshiaki Katano, Hideya Kamei, Hideya Kamei, Tetsuya Kiuchi, Hidemi

Goto. Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: risk factor of recurrence from our experience. 15th Annual International Congress of the International Liver Transplantation Society, July 8, 2009, New York, NY.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

8. 再生医療分野における 情報収集と実態調査

松山 晃文

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較

分担研究課題 再生移植分野における情報収集と実態調査

分担研究者 松山晃文（財）先端医療振興財団 先端医療センター研究所
膝島肝臓再生研究グループ

研究要旨

再生医療製品（細胞組織利用医薬品医療機器）の社会還元に向けて、それを取り巻く現状を把握する必要がある。まず、「再生医療」という用語の再定義を行い、ついでそのなかでも特に細胞治療に特化し、諸外国とわが国の研究開発の比較を行なった。臨床応用ならびに産業化の観点からわが国の研究開発の現状を把握すると、再生医療研究の今後のあり方が展望できる。

A. 研究目的

「再生医療」とは、疾病や事故により損傷や機能不全を起こした組織・器官・臓器に対して、上記の組織・器官・臓器形成の過程を人為的に再現することにより修復・再生を図り、機能を回復する医療として捉えられている。

1980年代初頭のマウス胚性幹細胞（ES細胞）の樹立以来、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など様々な幹細胞が見出され、その効率的な分離及び培養法が確立されていった。こうして得られた幹細胞は、細胞の分化・個体の発達といった生命のメカニズムを探索する基礎研究を大いに発展させるとともに、幹細胞の多能性・多分化能を活かして生体機能の改善・修復を図る再生医療（regenerative medicine）への期待をもたらしたといえる。また、iPS細胞株樹立法確立は広く国民の耳目を集め、再生医療という言葉を独り歩きさせた。

我々の体は、数多くの種の特定の細胞が一定の配向性をもって集合した構造単位としての「組織」、複数の「組織」が規則性をもって集合し構成している「器官・臓器」から構成されている。組織・器官・臓器は、発生分化の過程で、情報伝達分子によるシグナルに応じて様々な「細胞」が周辺環境（細胞接着分子、細胞外マトリックス等）シグナルを介して相互作用し集合することにより形成される。これは発生の過程で均一性をもって再現されている。一方、我々の損傷を受けた組織・器官・臓器などが一定程度ではあるものの復元する現象は古くか

ら知られている。これらの研究が再生医学であり、発生過程をトレースして再生研究に資するという発想と、炎症あるいは外傷ないしは疾病などにより滅失した組織・器官・臓器の回復をトレースあるいは試みるという発想があろう。事実、再生医学は「鶴学問」と評されるよう食欲に周辺領域を飲み込んできた。従前の例えば「内科学」あるいは「生物学」といった領域を飲み込んだ、幅広くかつ新しい学問領域でもあり、学際研究発展のプロトタイプと言っても過言ではない。であるからこそ、ここで「再生医療」の定義に踏み込むべきである。これから議論しようとしている領域のいわゆる守備範囲を明確にしなければ、議論は踊るのみである。「再生医学」にも触れるべきであることは十分認識しているが、「医療」を志向した領域に限定し、かつ最終製品・製剤の観点から議論する。

B. 研究方法及び研究結果

1. 再生医療 その混乱した用語の定義
細胞治療（cellular therapy）

再生医療を、それに関連する事象と共に歴史的経緯の中でとらえてみよう。プラナリアやミミズ、ヒドラは切っても自己複製し、トカゲは「尻尾きり」をしてもその尻尾は再生する。このように、動物の自己再生機能は古くから知られていた。「再生」というタームをはなれば、輸血は細胞治療の走りであり、血液細胞の投与が血液循環という「器官」の機能を改善させしめたと考えれば、広範は意味では「再生医療」

である。ヒトで「再生」が「医療」の現場で応用されるようになったと明らかに言えるものは骨髄移植が最初である。1970年代にその基礎が固まり、現在臍帯血移植とともに確立された手技として世界中で実施されている。これら手技は、わが国においては移植として捉えられ、医師法・医療法の範囲内で医師の手技として行なわれてきたという伝統がある。機能的な組織構成細胞が失われる病態であるさまざまな難治性疾患においては、機能的細胞が臓器に移入されて機能を果たすか、あるいは細胞が移入されることを引き金として臓器が機能しうる状態に再構築されることによって、組織としての機能が劇的に改善する余地がある。このような考えから、細胞治療という新たな治療概念が構築されてきた。すなわち、細胞治療の本質とは、特定臓器の失われた機能を細胞移入により再構築し、機能回復を目指すことにある。これらは医師・医学者の視点で展開である。つまり、医師・医学者や細胞を主体に扱っている研究者にとっては、「再生医療」とは「細胞治療」のことなのである。

組織工学 (tissue engineering)

細胞、工学、材料と適当な生化学的／物理化学的因子を組み合わせて生体機能の改善や代替を図るティッシュ・エンジニアリング

(tissue engineering) の動きも1970年代に登場した。ティッシュ・エンジニアリングには、組織の一部又は全部を修復するもの(皮膚、軟骨、骨、血管等)、細胞を装着した(補助)人工臓器(人工腎臓、人工肝臓等)などがある。1970年代半ばにGreenらが開発した皮膚(表皮)の培養法は、1981年のO'Connorらによる熱傷患者への自家培養表皮移植の成功につながり、ティッシュ・エンジニアリングのプロトタイプとされている。わが国においても、Green法に則って製造される自己培養表皮が薬事承認を受け、保険償還価格が設定されている。このように、ティッシュ・エンジニアリングにかかる漠然とした概念はすでに存在していたが、概念として明確に登場したのは近年のことでもあり、Vacantiらによる提唱を待たなければならなかった。細胞を「物」を作る素材として捉えようと試みたのがVacantiらの画期的な発想であって、例えば足場素材のコラーゲンが細胞と同等に論じられうるようパラダイムシフトがなされたともいえよう。再生医療の三要素として「細胞」「足場」「培養液(成長因子)」が

挙げられているが、それら三要素のなかでも特に「足場」に軸足を置いているという点がティッシュ・エンジニアリングの提要である。これらは工学系研究者の視点で展開である。つまり、工学系研究者や足場素材を主体に扱っている研究者にとっては、「再生医療」とは「ティッシュ・エンジニアリング」のことなのである。これら歴史的経緯を紐とくと、足場材のみではティッシュ・エンジニアリングとは言えず、細胞組織を素材として用いることが不可欠なのではないかと考えるものである

再生医療とバイオロジクス

「再生医療」への期待が大きい。諸外国で regenerative medicine というより、cellular therapy あるいはティッシュ・エンジニアリングと「物」によって切り分けて説明するほうが伝わるという経験をする。確かに、生物系研究者からみれば再生医療は細胞治療なのであり、工学系研究者からみれば再生医療はティッシュ・エンジニアリングなのである。ヒトは自らの経験からしかものを語れない。欧米ではこれら2つの概念が独立しており、これらを含め広範な概念としてバイオロジクスとして捉えられている。わが国では再生医療という概念が、実は上記2つの概念を内包していると捉えるべきである。

図に諸外国とわが国の「再生医療」関連の概念を俯瞰してみた。バイオロジクスには、エリスロポエティンや-mabのような抗体製剤、コラーゲン足場材から細胞、複合型細胞組織利用医薬品医療機器まで幅広く含まれている。欧米などではバイオロジクスという概念は周知されているが、regenerative medicine という概念は一般的でないのかもしれない。わが国では、バイオロジクスという用語すら一般的でなく、regenerative medicine という用語が一人歩きしている。図に示したように、「再生医療」という概念にはティッシュ・エンジニアリングと細胞治療という2つの概念が包括されており、バイオロジクスよりも小さい守備範囲であると想定するのが賢明であろう。

2. 細胞治療の現状

諸外国の状況

バイオロジクスとして実質的に製造販売されているものとして、骨補填材料、再生医療効果を有する医薬品のほか、培養表皮、培養皮膚、培養軟骨などがあり、一定の市場を形成してい

るとされる。ただし、わが国と諸外国とは大きくバイオリジクス製品の販売システムが異なっていることは特記する必要がある。米国では、特に治験の段階で有償による治験が積極的に行なわれており、製造販売業者が「実質的にかかった費用」を受験者に請求することが行なわれている。「実質的に製造販売」というのはこのような事情による。米国にてFDAからBLA

(Biological License Approval) を取得して上市されているのは、わが国から遅れること1週間で承認をうけたEpicelのみである。重ねて述べれば、培養皮膚の薬事承認に関しては、わが国が米国に先んじて行なったのである。わが国では、有償治験という制度が一般的でなく、有償治験が実施可能であることすら多くの製造販売業者が知らないため、市場形成という点で米国に遅れをとったものと認識している。これまで諸外国を含めて「上市」されている細胞組織利用医薬品医療機器は、ほぼ表皮・皮膚・軟骨に限定されている(表1)。わが国は、これら領域において圧倒的に遅れをとっているのが実情である。

企業による細胞を用いた再生医療に関わる治験は、2008年10月末時点で、世界全体で38社、100件程度実施されている。開発のフェーズではphase 1が約30%、phase 2が約50%、phase 3が約20%を占めている。米国での治験プロトコル数が多いのは、米国発のシーズが多いことと、マーケットとして大きい予測されるためであろう(表2)。

特にphase3に限定して議論する。対象臓器別で議論すると、細胞組織利用医薬品医療機器に相当するもの(more than minimal manipulate)では、心血管系、整形外科領域、皮膚科領域に限定されているのがわかる。細胞種としては、骨髄由来幹細胞(間葉系幹細胞含む)と線維芽細胞、骨格筋芽細胞、軟骨細胞のみである。細胞組織利用医薬品医療機器に相当しないもの(minimal manipulate)、すなわち培養を伴わないものとしては、対象臓器は肝臓と消化管(痔瘻)であり、細胞種としては臍帯血由来幹細胞、肝臓から肝細胞そのものを分離したもの、脂肪組織由来細胞(SVF)に限定されている。わが国におけるヒト幹細胞臨床研究が細胞組織利用医薬品医療機器への展開をめざしていることを考えると、骨髄由来幹細胞(間葉系幹細胞含む)と線維芽細胞、骨格筋芽細胞、軟骨細胞を細胞源とした製剤はバイオシミラーを

目指すという展開も考慮すべきかもしれない
わが国の現状

日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自家培養表皮であるジェイスが、2008年12月17日の中央社会保険医療協議会において承認され、2009年1月1日付でヒト細胞・組織を利用した再生医療製品として日本初保険適用となっている。現在承認前のもは(治験を含む)、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自己培養軟骨と日本ケミカルリサーチ社の培養間葉系細胞によるGVHD治療薬のみである。確かに、再生医療を目指した臨床研究は数多く行われているが、臨床研究から治験・薬事承認あるいは医療技術としての承認への橋渡しは不十分である。制度面でのシームレスな制度設計のみならず、論文偏重施行の研究者へも再考を強く促したい。

胚性幹細胞を用いる細胞治療

胚性幹細胞を用いる細胞治療への展望を追記しておく必要がある。周知の通り、わが国で胚性幹細胞を用いる細胞治療にかかる確認申請・薬事法上の治験届がなされたものは無く、また臨床研究に関してはガイドラインによる規制はなされていない。胚性幹細胞の臨床応用にむけては、昨年(2008年)12月3日に国際幹細胞学会がガイドラインを公表し、ここで胚性幹細胞を用いる臨床研究にかかるレコメンデーションが記述されている。今後、とくにスウェーデンあるいは英国で当該臨床研究が開始されるかもしれず、注視に値する。胚性幹細胞株由来細胞臨床使用に関しては、Geron社による胚性幹細胞株由来オリゴデンドロサイトを用いた脊髄損傷患者への臨床研究の開始申請に関し、2008年1月米国FDAはINDとしての承認を与えたとの情報がある。わが国と制度が大きく異なり、FDAはプロトコルを承認するのであって、製品の安全性を担保するのではないため、脊髄損傷患者への胚性幹細胞の利用がリスクベネフィットの観点からのtrade-offによりベネフィットがリスクを凌駕するとの説明に首肯したのである。今後、各IRBによる機関承認を得て臨床研究(phase I)に入るものと想定される。

C. 考察

「再生医療」は損なわれた組織・器官・臓器の機能を根本的に修復・回復し、治療方法が存在しなかった患者を救うことを可能にする医療

として期待されている。基礎研究の成果が一日でも早く臨床応用され、標準治療として普遍化されてほしい。十分な治療法が確立されていない患者さんは、そう叫ぶかもしれない。細胞治療もティッシュ・エンジニアリングでも彼らにとって自らの病を治しあるいは癒してくれるものであれば十分なのである。わが国と諸外国の研究開発の進捗状況を適切に把握しつつ、大学発シーズをシームレスに展開していくことが肝要である。今後、イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉への寄与のため、安全かつ有効な再生医療の実現を目指すべきであろう。

D. 結論

再生医療は科学的にみても医学的に見ても未だ不明な点が多い。このため、再生医療医薬品・医療機器の研究開発及び臨床実現においては、十分に安全性・有効性が確保されるべきである。そのような再生医療こそが国民の健康福祉に資するものであると認識している。イノベーションの促進・社会還元の一層の加速・国民福祉への寄与という観点と、国民の公衆衛生上の安全安心の担保という観点を、両目でにらみつつ、安全かつ有効な再生医療の実現を目指していただきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

○松山晃文：「再生医療実用化にむけた産学連携の新しいかたち—技術研究組合制度活用による再生医療イノベーションへの提案—」 **再生医療** 印刷中

○松山晃文：「最低限必要とされる要求事項」の明示による再生医療実現と社会還元の加速を目指して—再生医療研究大国につぼんの再生医療大国への道のり—」 **再生医療** 印刷中

○松山晃文：「再生医療の現状」 **再生医療** 2009;8(4) 67-72

○松山晃文：「再生医療の実現化—制度論的検討—」 **再生医療** 2009;8(3) 85-89.

○松山晃文：「大学発シーズが成果を挙げられない

のは何故か—知的財産の観点からの検討—」 **再生医療** 2009;8(3) 80-84.

2. 学会発表

○ヒト多能性幹細胞の培養・解析の標準化レクチャーシリーズ平成21年6月25日

第1回 Xeno-Free培養 応用に向けた展開、課題と検証 「ヒト(自己・同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」における同種・異種由来因子の取り扱いについて

○KIPPO 平成21年3月5日 The cutting edge of the cell therapy -To realize cell therapy for the health of all-

○第4回 PMDA 国際シンポジウム 平成21年10月9日 指定発言 「How to Translate Academic Seeds into Industries.」

○Points to Consider on Efficient Development of iPS Cells-Based Tissue Engineered Medical Products 寒川延子 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

○米国、日本および国際幹細胞学会の幹細胞を用いる臨床研究ガイドラインの比較 濱田陽子 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

○わが国における再生医療関連規制 山本彩 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

○再生医療製品の品質・安全性確保において「最低限必要とされる要求事項」の明示による再生医療実現を目指して 嵯峨礼美 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

○再生医療実用化にむけた産学連携の新しいかたち—技術研究組合制度活用の提案— 大倉華雪 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

○再生医療そのビジネスモデル-needs-oriented business model の構築に向けて— 大山玲子 松山晃文 第9回日本再生医療学会総会 平成22年3月18日

F. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

表1 世界で実質的に販売されている細胞組織利用医薬品医療機器

治療	自家/同種	製品名	企業	国名
皮膚	自家	Epicel	Genzyme BioSurgery	米国
	自家	LASERSKIN	Fidia Advanced Biopolymers	イタリア
	自家	Bioseed-S	BioTissue Technologies	ドイツ
	自家	EpiDex™、eurokinin®	Modex /Euroderm GmbH	ドイツ
	自家	Holoderm	Tego Science	韓国
	自家	ReCell, CellSpray	Avita Medical Ltd.	イギリス オーストラリア
	自家	AutoCel	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国
	自家	ジェイス	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本
	同種	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences /Advanced BioHealing	米国
	同種	TransCyte	Advanced Tissue Sciences / Advanced BioHealing (Smith & Nephew plc)	米国
	同種	Apligraf	Organogenesis	米国
	同種	OrCel	Ortec International /Forticel Bioscience	米国
	同種	Kaloderm	Tego Science	韓国
	軟骨	自家	Carticel	Genzyme BioSurgery
自家		Cellactive	Isotis/Integra Lifescience	オランダ
自家		Chondrotransplant chondrosphere	Co.don	ドイツ、 シンガポール
自家		Chondron	Cellontech	韓国
自家		CACI/MACI	Verigen/Genzyme	ドイツ
自家		CARTOGEN	Mercy Tissue Engineering	オーストラリア、 ニュージーランド、 シンガポール
自家		Bioseed-C	BioTissue Technologies	ドイツ
自家		ChondroCelect	TiGenix	ベルギー
自家		Hycel, Hyalograft-C	Cell Matrix AB	スウェーデン
自家		ChondroArt	Educell, d.o.o.	スロベニア
自家		Cartilink-3	Interface Biotech A/S	デンマーク
自家		ACI-Maix	Matricel GmbH	ドイツ
自家		Chondrokin	ORTHOGEN AG	ドイツ

表2 細胞組織利用医薬品医療機器の臨床開発 (2008.10末時点)

企業の所属国	Phase 1	Phase 2	Phase 3	合計
日本	1	1	0	2
米国	22	33	9	64
欧州	3	7	5	15
韓国	3	0	0	3
その他	1	5	4	10
合計	29	46	18	93

表3 再生医療 Phase3 実施中の治験例 (2008.10末時点)

More than minimal manipulate

会社名	細胞種	対象疾患	治験実施国
Astrom Biosciences, Inc.	骨髄由来幹細胞	大腿骨頭骨壊死	米国・欧州
Bioheart, Inc.	自己筋芽細胞	心筋再生	米国
TiGenix	自家軟骨細胞	軟骨組織再生	ベルギー
Isologen, Inc.	軟骨細胞、線維芽細胞	顔面ざ瘡瘢痕	米国
Intercytex, Inc.	皮膚線維芽細胞	静脈性下肢潰瘍	米国,欧州他
Mesoblast Limited	間葉系幹細胞	治癒不能長骨骨折	オーストラリア
Osiris Therapeutics, Inc.	間葉系幹細胞	Acute GVHD	米国・欧州
t2cure GmbH	骨髄由来幹細胞	急性心筋梗塞 慢性虚血性心疾患 末梢血管閉塞性疾患	ドイツ

Minimal manipulate

会社名	細胞種	対象疾患	治験実施国
Aldagen, Inc.	臍帯血由来幹細胞	遺伝性代謝異常	米国
Cellerix SL	脂肪組織由来幹細胞	肛門周囲の瘻孔	欧州
Cytonet Group	肝臓由来の細胞	急性肝不全	ドイツ

注) TiGenixのCondricollectは承認済。

9. 再生医療ビジネスの 情報収集と実態調査

遠藤 康浩

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較

分担研究課題 再生医療ビジネスの情報収集と実態調査
研究分担者 遠藤 康浩 株式会社ポラリスRx

研究要旨

「再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較」の最終年度の研究として、国内外の製薬企業に対する再生医療のアンケート調査を実施した。また、新興国における薬事および製品開発状況を調査する目的で、中国における遺伝子治療の現状を調査した。

今回実施した製薬企業に対するアンケート調査の結果、再生医療に対する高い期待が示されたが、製品の市場性や薬事環境の不透明さが、積極的に開発を推進する上での阻害要因になっているとの回答が多くみられた。

新興国の代表として中国は積極的に先端医療の開発および承認を推進しており、その成果として、2剤の遺伝子治療薬が世界で初めて承認されている。しかし、商業的には必ずしも成功とは言えず、海外への展開も極めて限定されている。しかし、新しい動きとして日本を含む先進国のがんの患者が、中国に旅行し、治療を受けるという流れが生まれている。探索的な治療法を適切な形で提供する枠組みを作ること、先端医療ツーリズムという新しい形の産業が生まれる可能性が示唆された。

A. 研究目的

【目的】

再生医療を取り巻く国内外の状況を、産業化の観点から調査・比較することで、国内の再生医療産業の発展の阻害要因となっている問題点を把握し、将来に向けたアクションプランを策定すること。

B. 研究方法

1) 研究開発型製薬企業に対するアンケート調査の実施

【調査方法】

日本製薬工業協会の会員企業69社に対して、再生医療に対する取り組みに関する無記名式のアンケート調査を、平成21年8月に実施した(添付資料1)。

2) 新興国における先端医療製品に対する薬事政策

【調査方法】

新興国として中国のベンチャー企業を訪問し、中国における先端医療製品の開発に対する国の政策を聞き取り調査した。調査対象はShanghai Sunway Biotech社およびSibiono社の2社とした。平成21年6月及び11月に中国を訪問した際に、下記の両社の代表取締役及び研究開発本部長にインタビューを

実施した。

調査対象会社

Shanghai Sunway Biotech社：Sun Wen Hao (CEO),
Vivien Dong (CTO)
Shenzhen SiBiono GeneTech社：Wei Xu (CEO),
Zejian Chen (Head of R&D)

(倫理面への配慮)

本研究では動物実験およびヒトを対象とした研究を実施しなかったため、「倫理面への配慮」は該当しない。

C. 研究結果

A) 研究開発型製薬企業に対するアンケート調査の実施

アンケート対象は、連結売上高が1千億円を超える研究開発型企業が約6割を占めた。約44%の企業が再生医療に何らかの形ですでに関与していると答えた。しかし、その一方で製薬企業がスポンサーとなっている確認申請及び臨床試験数は極めて限定されているため、大部分が研究段階と推察された。また、再生医療は単一の学問領域ではなく、学際的な分野のため、実際の研究開発の中身も多種多様と推測される。再生医療の研究開発動向に関しては、今後さらなる調査が必要と考える。

事業会社が再生医療に対して、経営戦略、研究開発及びマーケティングのそれぞれの観点から、どのような問題意識を持っているかを質問したところ、「医療機器」対「新薬」の区別にこだわりのあることが判明した。再生医療の区分は国・地域により異なり、欧州では2008年度よりAdvanced medicinal productsというカテゴリーが新設されており、EMAが審査を担当することになった。米国においては、開発製品の特性に基づいて、審査を担当する機関はCDER（医薬品）、CBER（バイオロジクス）、CDRH（医療機器）のいずれかになる。日本においては、医薬品医療機器総合機構内の生物系審査または医療機器審査部門が担当している。再生医療製品の日本初の薬事承認を取得したジャパンティッシュエンジニアリング社は、製薬会社等が分類されている化学ではなく、精密機械（医療機器）に株式市場では分類されている。また、国内ではがん患者を対象とした細胞療法の自費診療が活発に実施されているが、それらは医師法下における院内製剤的な扱いとなっており、海外における薬事的な位置づけとは大きく異なる。このように、日本においては、再生医療はデバイスあるいは「部材」的な認識があり、それが製薬会社の既存のポートフォリオとの間にズレが生じる原因となっている可能性がある。現在、研究開発が進行している再生医療製品は、皮膚、軟骨、角膜などといった組織工学的性格の強い製品だが、がん、肝不全、糖尿病、中枢神経系などに対する再生医療の研究開発が進捗するにつれて、再生医療の位置づけも変わる可能性がある。経営戦略に関連して、成功事例の重要性及びリスク分散も重要な項目として挙げられている。新規性の高い事業を開始する上において、経営的な観点からは必要な項目に思われる。

研究開発の観点では、橋渡し研究の重要性が指摘された。その理由として、新規テクノロジーのため社内的にノウハウの集積が十分でないこと、そして、橋渡し研究でProof of Concept (PoC)が達成されているならば開発リスクが減弱されることなどが考えられる。その一方で、これまでに実施された橋渡し研究はアカデミアが中心で製品開発の視点が欠ける傾向があったため、企業がプロジェクトを引き継ぐ際には、多くの非臨床試験及び臨床研究をやり直す必要があり、効率的ではない。再生医療の実用化を促進するには、橋渡しをより円滑にする仕組み作りが求められると考えられる。マーケティングの観点からは、回答した全企業が売上を最重視していた。今回の調査は中規模以上

の製薬企業を中心であったため、新規プロジェクトを開始する意思決定をする際には、一定規模以上の売上が期待される製品でなければならない可能性が高い。そのため、ニッチマーケットだけが対象市場ならば、製薬企業がプロジェクトを開始するインセンティブとしては弱いと考えられる。再生医療製品は細胞を扱い、カスタムメイドのため、製造コストが極めて高くなる傾向がある。そのため、高額な薬価をサポートだけの効能の有無、すなわち、コスト・ベネフィットも重要な判断材料として認識されていることが示された。再生医療の市場規模に関しては、低い売上予測が示された。2015年の時点における再生医療製品の市場規模は、全世界で300億円以下と想定している企業が6割に達した。また、個別製品の売上に関しても、10億円以下と想定している企業が半分近くであった。大手製薬企業においては、新薬のグローバルな開発を実施するには、500億円以上の売上ポテンシャルが一般的には必要とされているが、そのような大型製品が現れると想定している企業は1社もいなかった。今回のアンケートで示された売上予測が現実を反映していると仮定するならば、再生医療製品は、これまでとは異なる開発及び販売戦略を採用しない限りは、適切な収益を上げることは困難に思われる。例えば、筆者の一人は培養軟骨の製品開発を実施しているが、日本と欧州の間で製品を空輸した場合、片道で約16-18万円の費用がかかる。往復では32-36万円となり、製品の収益性を大きく損なう要因となる。そのため、医薬品のように1か所の製造工場から全世界に製品が出荷するのではなく、先端医療に対する市場が存在する国又は地域内に細胞培養センターを構築するか、あるいは医療ツーリズムのように患者が海外の医療機関に移動することによって、収益性を高める必要があるかもしれない。

再生医療の薬事環境に関して最も要望が強かったのは、承認審査要件の国際的統一である。再生医療製品を国際的に開発する場合、非臨床及び臨床試験の重複を避けるためには必須の項目である。医薬品及び医療機器の分野では国際的な統一基準が既に存在し、各企業はその環境下で国際的な事業展開を実施している。そのため、そのようなハーモナイゼーションが存在しない現在の環境下では、再生医療製品をグローバルで同時開発することは、現実的には非常に困難に思われる。そのため、現実的には市場性の高い日米欧の3極のいずれかの地域で開発が先行し、薬事及び臨床開発リスクがある程度減弱した段階で、他地域での開発が

後が続くと予想する。

B) 新興国における先端医療製品に対する薬事政策

日本における薬事環境の今後の在り方を検討する目的で、中国における先端医療製品の薬事環境を調査した。

調査は平成21年6月および11月に現地の会社にて実施した。以下に調査結果を示す。

	Shanghai Sunway Biotech社	Shenzen Sibiono社
研究開発費の助成	合計で10億円以上	合計で15億円以上
薬事承認製品	世界初のE1b 55kd遺伝子欠失アデノウイルス治療の承認取得	世界初のp53アデノウイルス遺伝子治療の承認取得
製造承認申請で提出した被験者数	321例(そのうち対象群は、114例) Phase 1: 15例 Phase 2: 54例, 92例 Phase 3: 160例	147例 Phase 1: 12例 Phase 2/3: 135例
開発期間	治験期間:2000-2004の4年間 承認:Nov-2005 Approval based on response rate	承認:Oct-2003 Approval based on response rate
株式上場	香港市場	米国市場

- 全ての開発業務は中国国内で実施されている。
- 製造に関しては、中国の GMP 基準に適合している。
- 中国で承認を受けた製品のデータパッケージは、日米欧の承認審査基準には達していないため、主要国では開発も販売も実施されていない。そのため、国外市場としてインドやパキスタンといった発展途上国を中心に輸出が試みられている。
- 中国企業は、先進国における薬事ハードルの高さを十分に認識しているため、先進国での事業展開は模索していない。
- 欧米のアカデミアからは、中国における遺伝子治療薬の承認を歓迎する声と、批判的な声の両者が多数のメディアで示された。批判の中心は、臨床試験の透明性が確保されていないとの指摘(例、中国で公表されたデータと、英文誌で公表されたデータとの間に齟齬あり)、response rateでの承認は不適切であるとの指摘、被験者数が少な過ぎて安全性のプロファイルが十分に示されていないという指摘等である。なお、日本を含めた先進国の規制当局からは、コメントは公表されていない。

事業展開に関して

- 中国国内において、遺伝子治療は商業的には必ずしも成功しているとは言えない。その大きな理由は、保険収載されていないために全額自費

先端医療製品の承認取得に関して

- 中国では、自国の新規産業育成および国際競争力確保を目的として、再生医療や遺伝子治療に対して薬事上の優遇政策を実施している。具体的な優遇策として、研究開発費に対する助成金の付与、承認審査基準の緩和(先進国と比較して)、承認審査時間の短縮などが示された。以下に開発の概要を示す。

負担となるためである。いずれの企業においても、年間売上は数億円前後と推測される。

- その一方で、遺伝子治療においては、海外から多数の患者が中国の医療機関を訪問している(Medical tourism)。過去5年間で、2,000例以上の外国人患者が中国で入院し、治療を受けているとされている。それらの中には、日本人の患者も多数含まれている。通常は患者さんに付き添いの身内が同行し、中国の医療機関内に滞在入院して、治療を受ける。医療機関に支払う費用は、概算で300-350万円である。このほかに付き添い人の滞在費や交通費等が必要となる。
- このような状況を踏まえ、中国では外国人患者専用の遺伝子治療クリニックが各地で運用されはじめている。

D. 考察

再生医療を含めた医薬品開発は、単一の優れたテクノロジーや発見のみでは産業化は達成されない。優れた基礎研究(Research)に加えて、製品開発(Development)が適切に実施されなければ、薬事承認を取得することは出来ない。製品開発では、開発戦略、品質、非臨床試験、臨床試験、オピニオンリーダーとの関係構築といった一連のノウハウや薬事経験は極めて重要な要素である。本年度の本研究では、産業界の再生医療に対する取り組み(アンケート調査)、ならびに新興国における承認状況を調査した。

産業界の視点から

現在、日本の製薬企業で、世界売上高ランキングトップ10に入っている企業は1社もない。また、日本の医薬品市場規模は、米国および欧州に次ぐ規模であるが、近年、世界シェアに占める日本の割合は低下している。1990年には日本は全世界の医薬品市場の約20%を占めていたが、2008年には10%以下に低下しており、日本市場の魅力は半減した。このような国内市場規模の相対的な縮小に伴って、日本の大手製薬企業は海外での売上高の割合を増加させているが、海外売上高の割合が最も高い企業でも50%前後に留まっており、スイスを代表とする欧州の企業と比較するならば、国際化が大きく遅れている。医療機器の分野においても状況は類似しており、日本は慢性的に医療機器の輸入超過状態である。特にペースメーカーや人工関節の分野では、海外メーカーが圧倒的なシェアを占めている。

また、1980年代後半より、新薬開発の分野では、遺伝子組み換え、抗体医薬、遺伝子治療という新規テクノロジーが次々と出現したが、日本の製薬会社がこれらの新規テクノロジーの分野でリーダーシップを確保することはなく、結果的には後追いとなり、上述したように、日本の製薬産業の地位が大きく低下した。これらの原因を探求することは本研究のスコープを逸脱する。しかしながら、再生医療という新規分野において日本が国際社会をリードするためには、これまでの繰り返しではなく、新しいアプローチが求められていることは確かである。

その一方で、本研究で実施したアンケート調査では、各事業会社は他社動向や成功事例の出現を待つ傾向が示された。そのような企業風土下においても製品開発を推進するには、研究開発に対する公的な強いインセンティブが求められる。しかし、日本においては品質および安全性に対する薬事的な審査基準が他国よりも厳格な傾向が認められ、製薬企業等が再生医療に積極的に投資する環境が整っていないと見られている。その結果、製造承認を目的とした臨床試験は、日本ではこれまでに再生医療分野で2試験しか実施されていない(培養皮膚、培養軟骨)。遺伝子治療でも状況は同じで、これまでに2試験(末梢血管再生、造血器悪性腫瘍)しか実施されていない。諸外国では、再生医療分野で100試験以上、遺伝子治療ではinvestigator-INDを含めるならば、1,000試験以上も実施されている状況と比較するならば、我が国の製品開発競争の遅れは著しいと言わざるを得ない。

新興国における薬事環境

日本における薬事規制の今後の在り方を検討する目

的で、中国における先端医療製品の薬事環境を調査した。

新興国では、新規産業育成および国際競争力の確保を目的として、再生医療や遺伝子治療に対して薬事上の優遇政策を実施している。その結果、それらの国では一部の製品が世界に先駆けて承認を取得し、販売を開始している。例えば、世界で初めて承認された遺伝子治療薬は、中国の企業が開発したものであり、そのほかにも1剤が承認されている。現在、中国以外の国で遺伝子治療薬は承認されていない。一方、韓国では再生医療製品として培養皮膚および培養軟骨製品が、世界初ではないが、日本より先に承認されている。しかしこれらの製品の開発は、日米欧の承認審査基準には達していないため、主要国では販売も開発も実施されていない。そのため、国外市場としてインドやパキスタンといった医薬品市場規模が小さい発展途上国を中心に輸出している。

以上より、産業育成目的で承認審査基準を緩和しても、それが国際的な基準(品質、有効性、安全性)から逸脱している場合には、主要国において薬事承認を取得することには結びついていない。ただし、その一方で、先端医療に対する強い社会的期待を背景として、先進国の患者が薬事基準の低い国で、先進医療を受けるという現象が生まれている。これはある意味での疑似国際化と見なすことが出来る。すなわち、これまでは売上を伸ばすためには、各国で承認を取得する必要があったが、一部の先端医療製品に関しては、患者が国境を越えて来るようになってきている(medical tourism)。

先進国においては探索的な位置付の製品に対しても、患者側の欲求が、このようにとても強いことを鑑みるならば、先進国において探索的な治療法を、適切な管理および倫理基準下で患者さんに提供することを、検討する必要があると思われる。さもないければ、患者の自らの判断で、海外で治療を受けることを選択し、その結果、健康被害が発生する可能性がある。

E. 結論

再生医療の国際比較を目的として、産業界および新興国における製品開発の状況を調査した。その結果、再生医療に対する高い興味が、企業側および患者サイドに存在することが確認された。Expeditedされた製品開発の手法を早急に検討する必要がある。また、海外においても再生医療分野には大手企業がまだ参入しておらず、薬事環境も発展途上のため、産学官の協力のもと、日本が再生医療の分野でリーダーシップを発揮する余地は十分にあると考えられた。