

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が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、脳死肝臓移植認定施設間で生体肝臓移植施行率に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、脳死肝臓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・肝臓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難い。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・倫理的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. 評価

### 1) 達成度について

我が国においてはもちろん、諸外国においても米国等を除くと、移植施設の認定・評価・更新に至る詳細な基準に関する文書資料が残されている場合はまれであり、またあっても一般に開示される範囲は限られている。さらに、その遵守の実態についての文書資料も限られている。そのため、公開されている資料以外の聞き取り調査が重要となるが、こうした制限の中で、当初の研究目的に合致した一定の成果が達成されたものと考えられる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでに、国際的にも臓器移植施設の認定・更新システムや評価システムの実態を比較した研究はほとんどない。医療システム学及び社会学の面からだけでなく、我が国を含めた今後の医療施策における貴重な情報を提供するものと考えられる。

### 3) 今後の展望について

残念ながら、各国の医療施策の中における移植医療政策に関する公式情報は限られており、またその入手に当たっては言語等の障害も少なくない。今後も、各国の移植医への聞き取り調査を継続する必要があるが、一方で、本研究で得られた国際比較の知見を国内のシステム造りあるいは改善に反映させることが早急の課題である。

### 4) 研究内容の効率性について

これまで、社会学系研究者におけるこの分野の研究は我が国でも少なくないが、実地の移植臨床医によるものは多くない。この意味で、本研究は一定の効率性をもって実施されたと考える。

## F. 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試みは、我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。

## G. 研究発表

### 1) 国内

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

そのうち主なもの

論文発表

- Shunji Nagai, Yasuhiro 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, 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).
- 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 (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. 15<sup>th</sup> Annual International Congress of the International Liver Transplantation Society, July 8, 2009, New York, NY.

H. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## 9. 移植医療分野における 情報収集と実態調査

阿曾沼 克彦

分担研究課題：移植医療分野における情報収集と実態調査  
研究分担者：阿曾沼 克彦 熊本大学大学院医学薬学研究部

#### A. 研究目的

ドミノ肝移植と病腎移植は障害を持った臓器を移植するという点で同一の医療と捉えられがちであるが、ドナーの安全性を第一とするという生体臓器移植の基本に照らしてみると大きな違いがある。この研究では、その点を中心に両移植の相違を検討した。

#### B. 研究方法

ドミノ肝移植と病腎移植の実態をそれぞれの移植施設などからの報告を基に調べ、また研究者自身の施設の経験を踏まえ、比較検討した。

(倫理面への配慮)

個々の患者のプライバシーには十分に配慮した。

#### C. 研究結果

ドミノ肝移植については、FAP(家族性アミロイドポリニューロパチー)移植のworld registryによれば、2006年の12月末までで全世界でFAP移植が1348例、その内ドミノ移植が579例施行されており、既に脳死肝移植とは違った肝移植の一方法として世界的に確立している。日本国内では、2007年末までにFAPに対する肝移植が56例、その内ドミノ移植が29例施行されている。

一方、障害を持った腎の移植については、世界的に2005~2007年にかけて3報のレポートがあり、いずれも、小腎癌を合併した腎グラフトを腎癌を切除した後移植したが問題はなかったという報告であった。ただしこれらの報告における腎グラフトは、最初から腎移植を前提としてドナーから採取され、バックテーブルで偶然に腎癌が発見されたというものであり、移植手術の前に腎癌が判明していたものではない。その点では日本における病腎移植の状況とは大きく

異なっている。

日本(宇和島市民病院等)における病腎移植についてはAmerican Journal of Transplantation 2008;8: 811-818に、Last resort for renal transplant recipients, restored kidneys from living donors/atients.として報告されている。その報告によると、38人のドナーの疾患は様々であり、腎細胞癌8例、尿管癌8例、腎動脈瘤6例、重症ネフローゼ4例(グラフトは8)、angiomyolipoma 2例、Cavernous angioma 1例、尿管壊死1例、骨盤腎1例、後腹膜慢性感染症1例、腎膿瘍1例、石灰化腎嚢胞1例であった。ドミノ肝移植のドナーが、FAPのみであるのとは対照的であった。FAPは難治性の疾患で、発病した場合は現在のところ肝移植しか救命手段はない。ただFAP肝は異型トランスサイレチンを生成する以外は全く正常な肝機能を有するので、新たなグラフトとして使用することにより、ドミノ肝移植が可能となった。

その際に重要なことは、FAP患者に不利とされない移植手術が可能かどうかということである。当研究分担者の施設である熊本大学では、これまで10例(FAP肝を京都大学へ移送し、ドミノ肝移植を依頼した症例を含めると15例)のドミノ肝移植を前提としたFAP患者の移植手術を施行しているが、FAP患者に不利とされない手術手技はそれほど困難なものではなく、十分施行可能であることが証明されている。

#### D. 考察

生体臓器移植において、もっとも重要なことはドナーの安全性の確保である。ドミノ肝移植のドナー、すなわちFAP患者においては、FAP患者に不利とされない通常の移植手術とほぼ変わらない手術手技で肝摘出が可能となっていた。一方病腎移植では、良性、悪性疾患を含めた様々の疾患がドナーとなっていた。それぞれの患

者において、原疾患に対して適切な治療がなされたのか、果たして腎摘出が必要であったのか、また必要であったとして、適切な腎摘出術が施行されたのかどうかについては疑問が残った。

また予後については、ドミノ移植ではFAPの発症の有無についてフォローされているが、幸い日本においては再移植まで考慮される症例は出ていないが、今後その可能性も視野には入れておかなければならないであろう。病腎移植では、ドナーの悪性疾患、ネフローゼ疾患など特殊疾患を含めて、それぞれのドナー疾患に対してのレシピエント（グラフト）の危険性につい

て厳密に検討されなければならないと思われる。

#### E. 結論

ドミノ肝移植と病腎移植の大きな相違点はドナーの疾患であった。特に病腎移植においてはドナーの安全性が十分に確保されているか否かを厳密に検討する必要がある。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

10. 再生医療分野における  
情報収集と実態調査

浅原 孝之

分担研究課題：再生医療分野における情報収集と実態調査

分担研究者：浅原 孝之 財団法人先端医療振興財団

先端医療センター 研究所 血管再生グループ

#### A. 研究目的

再生移植医療において、特に医療応用進展が顕著な領域として、血管再生治療があげられる。自己幹細胞の採取・移植治療は国内外で試みられており、再生・移植医療発達の一例としてその研究調査が望まれている。本年度研究では、国内外の血管再生治療の現状把握調査を目的とした。

#### B. 研究方法

血管再生治療を進めている研究・大学病院施設の研究成果発表を追跡し、現状を把握する。特に国内外の研究会・学会および論文調査を中心とし、研究成果をまとめる。

(倫理面への配慮)

特の本研究で、倫理面に配慮が必要な実験・調査はない。

#### C. 研究結果

国内では、骨髄単核球細胞の下肢虚血性疾患の治療に始まり、末梢血単核球細胞、骨髄単核球細胞の下肢および心臓虚血性疾患治療が臨床研究としてこころ見られている。しかし、治療効果が緩やかであり、炎症・線維化・石灰化などの間葉系合併症の可能性があり、血管内皮前駆細胞を抽出しての移植治療が期待されている。G-CSFで前処置の後CD34陽性細胞として血管内皮前駆細胞を集め、移植する治療法が、神戸の先端医療センターで開始になっている。現時点で17例を終了し、医師主導型臨床治験を視野に、準備中である。

海外では、ボストンタフツ大学でのCD34陽性細胞の心筋虚血性疾患への移植、ドイツのフランクフルト大学を中心とした骨髄単核球細胞の冠動脈投与治療などが、多施設治療で結果を出し始めている。

#### D. 考察

国内外での血管再生治療には、様々なレベルのパイロット研究・臨床研究・臨床治験が進められているが、その効果判定の点で、比較研究が不可能なのが現状である。臨床研究のあり方と、領域におけるスタンダードな評価研究の発展が、治療の有効性判定のためには不可欠である。

#### E. 結論

国内外の治療成績評価のためには、共通解析方法の開発が不可欠である。

#### F. 研究発表

1) 国内 なし

2) 海外

口頭発表

1. Asahara T. et al. Endothelial Progenitor Cells for Vascular Medicine. The 13th Annual Meeting of the International Society for Cellular Therapy. June, 2007. Sydney, NSW.

2. Asahara T. et al. CD34+ Progenitor Cells in Treatment of Experimental Infarction. The 4th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences. November, 2007. Orlando, FL.

3. Asahara T. et al. Vascular Progenitor Cells and Cell Growth. AHA Scientific Sessions 2007. November, 2007. Orlando, FL.

原著論文による発表

1. Masuda H, Kalka C, Takahashi T, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for



physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res* 2007, 101: 598-606.

2.Sugimoto A, Masuda H, Eguchi M, Iwaguro H, Tanabe T, Asahara T. Nicotine enlivenment of blood flow recovery following endothelial progenitor cell

transplantation into ischemic hind limb. *Stem Cells Dev* 2007, 16: 649-56.

G. 知的所有権の取得状況  
なし

## 11. 再生医療分野における 情報収集と実態調査

松山 晃文

分担研究課題：再生医療分野における情報収集と実態調査

研究分担者：松山 晃文 財団法人先端医療振興財団

先端医療センター 研究所 膝島肝臓再生研究グループ

## 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」と評されるよう貪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）

我が国の医療を、国民健康保持に寄与するとの「理念」に基づき、病院という「場」で医師という「人」が、医薬品等という「物」を使って（あるいは使わずに）、治療行為という「現物給付」を行うものと考えてみよう。「理念」と「場」に関しては医療法に述べられ、「人」に関しては医師法（ならびにその他の医療関係者の資格に関する各種法令等）、「物」に関しては薬事法、そして「現物給付」に関しては健康保険法が支えていると換言しても大きな間違いはない。憲法第25条第1項に「すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する」とある通り、我が国では生存権が保

障されている。第一項の生存権の実効的実現のため、第2項で「国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び公衆衛生の向上及び増進に努めなければならない」と定めている。第2項の規定に具体性をもたせるため、上述医療法、医師法、薬事法そして健康保険法等があり、その恩恵として、我が国の医療の基礎的水準（最低限度）の底上げは著しく、高水準の医療がどこでもだれでも公平に享受することができる。

均一で高水準の医療をだれでもどこでも享受できるという我が国の保険医療制度は、世界に誇るものであり、それが国民の最低限の健康福祉の保持に貢献し、もって戦後の経済発展に寄与したとの歴史的な事実は、米国における医療保険政策に反映されつつあると思われる。このシステムそのものが、先進的医療の推進にとっては後ろ向きだとの批判もある。確かに、米国などに比べると、基礎医学知見の臨床への応用には時間がかかっているとの印象も受ける。一方で、米国では先端医療は一部富裕層の医療となっており、先端医療を標榜するベンチャー企業等による経済性の追求、ファンドによるマネーゲームのツールと化しているとの見解もある。我が国でも、目先の利益のみ追求するのであれば、保険税による均一な医療としての出口を目指すのではなく、自由診療としての出口を目指す方が手取り早い。事実、美容整形あるいは一部の癌免疫療法などには、科学的合理性を証明しないまま医療行為として提供を行っているものがあると認識している。

私たち医学研究者は、科学的合理的に判断して安全性・有効性が確保された治療法をこそ患者に提供すべきである。これまででもそうありたいと努力をしてきた。基礎的研究成果

を顕在化させても、それを実現化する方法を知らなかったのである。そこで、自らの研究の成果を一般医療化するため、我が国における基礎的研究成果等の保険医療化にむけたトラック（path）について理解する必要がある。

本稿では、「物」の流通として捉える薬事法トラックと医師・歯科医師が施す「技術」として捉える医療法・医師法トラックについてその規制枠組みを解説し、それらの連結に向けた新たな枠組み（高度医療評価制度）について触れる。次いで、臓器移植・組織移植そして再生医療について、その先端医療としての実現・一般医療化にむけ法律面で解決すべき課題について議論する。

#### 医療の保険医療化にむけた二つのトラック（path）

先端医学知見の臨床実用化すなわち保険医療化にむけて、2つのトラック（path）がある。一方は薬事法トラック、もう一方を医療法・医師法トラックと呼ぶこととする。

薬事法はそもそも製造販売等を継続反復して行う「業」を対象とする法律ではあるが、保険給付の出口にむけての議論では、製剤としての「物」として捉えるとイメージしやすい。薬事法（輸血製剤にあっては安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律による上乗せ規制がかかる）による規制をうける「物」は、臨床応用・社会還元へむけ、確認申請から治験届、治験、承認申請、薬事承認、保険収載（薬価あるいは保険償還価格として）という一連の流れをとり、療養の給付のうち「薬剤または治療材料の支給（薬価あるいは償還価格）」として現物給付される。一方、医師の「技術」としてとらえる場合、医療法および医師法な

いは歯科医師法による規制をうけ、介入あるいは侵襲を伴う臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」「遺伝子治療臨床研究に関する指針」あるいは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準拠して開始される。これらは臨床研究として医師の裁量の範囲内で着手され、出口としては先進医療（第3項先進医療を含む）から、保険給付として療養の給付のうち「処置、手術その他の治療（手技料）」として保険収載され、一般化した医療として認められ現物給付されるpathを通る。

#### a.医療法・医師法トラック

医療を医師の「技術」として捉える場合、保険収載としては「手技料」を目指すこととなる。医薬品・医療機器の場合は治験を通して上市されるが、医師の手技の場合は臨床研究から先進医療、保険収載という流れをとる。

医師は、自らの基礎的研究成果を基盤とした新規治療法の開発や、諸外国などから報告された新しい治療法の我が国への導入を試みる場合、臨床研究プロトコルの研究機関倫理委員会等での審査・研究機関の長の承認ののち、患者同意を取得したうえで臨床研究に着手する。介入あるいは侵襲を伴う臨床研究にかかる指針（ガイドライン）として「臨床研究に関する倫理指針」「遺伝子治療臨床研究に関する指針」あるいは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」があり、これらを順守するように求められている。この過程では、安全性・有効性が担保されていない臨床研究プロトコルであるため、いわゆる特殊療養にあたることされ、一般医療を含めすべて保険給付の対象とならない。これは健康保険法の目的である公平性の確保、乱受診の防止、過度の医療費増加を抑

え国民の健康維持の立場から経済的負担を心配せずに質の高い医療サービスを受けることができるようにするため、と解されている。保険料（税）は、年間所得に応じて賦課されているものであるから、特定患者しか享受できない実験的医療に当該税を投下することは、公平性の観点から肯ずることはできない。また、医師と患者の情報の非対称性による不当な患者負担は抑止されなければならないし、実施時に有効性・安全性の確立していない診療行為も回避されるべきだからである。自明のこととして、質の高い医療サービスを提供すべきとの観点から、臨床研究として行うということは、その安全性・有効性が不確定であることを実施医師、臨床研究実施機関の倫理委員会およびその長が自ら認めている訳であるから、健康保険法上の給付対象となると主張するのは議論が破たんしているし、当該臨床研究に参加する患者にもその旨が伝えられ同意を受けていなければそれは不当であろう。また、臨床研究によって、後日当該臨床研究プロトコルの安全性・有効性が担保されたとしても、当該治療法に関して遡及して給付を認めるわけにもいかない。なんとなれば、臨床研究として開始するにあたって、実施する医師も当該臨床研究は安全性・有効性が不明であることを認めている訳であるから、安全性・有効性が認められていない時点での療養は保険医療機関及び保険医療療養担当規則第18条において禁止されている特殊療法等にあたる医師も患者も理解しているはずだからである。

当該臨床研究が各種臨床研究指針に基づいて完遂し、一定程度以上の安全性・有効性が担保されたとしよう。当該治療プロトコルを保険給

付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行う必要がある。そのため、当該臨床研究プロトコルが、科学的合理性に一定程度の有効性・安全性が認められるかを審議されたのち、評価療養のうちの先進医療として認められれば、入院料等の基本的な部分について、保険外併用療養費の給付を受けることができることとなる。これら特定療養費制度は、国民の生活水準の向上や価値観の多様化、医学医術のめざましい進歩にともなう医療サービスの高度化に対応して、必要な医療の確保を図るための保険給付と患者の選択による適当な医療サービスとの適切な調節を図ることを目的として設けられたものである。そのなかでも、先進医療は、一定の要件に該当し知事の承認を受けた医療機関(特定承認保険医療機関)において療養を受けた場合には、先進医療を除く一般の療養の給付に相当する基礎的な部分については、特定療養費として保険給付の対象とする制度である。医師が医療機関のなかで医師法に基づいて行なう先進的「技術」が、保険診療として一般化するに足る科学的合理性を有するかを検証するための制度といえる。上述のごとく、保険医療機関及び保険医療費担当規則においては、第18条(特殊療法等の禁止)において、「保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほかおこなってはならない。ただし、特定承認保険医療機関において行う第5条の2第2項に規定する厚生労働大臣の承認を受けた療養については、この限りで無い。」と規定されている。当該規定の本質的意義は、特殊療法等には医師と患者の情報の非対称性が存在するため、当該非対称性による不当な患者負担を抑

止すべきであるとの観点、加えて有効性、安全性の確立していない診療行為(治験を除く)を回避すべきとの公衆衛生上の観点から、特殊療法等は行なうべきでないということである。先進医療制度は、あくまでも臨床研究の延長として当該技術の安全性・有効性を検証するための制度として設計されているため、「医療」における特殊療法にはあたらないと解釈されている。

先進医療は、当該技術が一般医療化され保険診療として現物給付されるに足るか否かを検証することを目的としている。そのため、年限を区切って先進医療を実施し、その安全性・有効性が評価されなければならない。この時、有用であると評価されれば一般医療化され、一方で有用であると評価されなければ、先進医療からはずれ、一般医療化もされないこととなる。評価に向け十二分に信頼性のあるデータが必要であり、cGCP水準でのモニタリングも必要となるかもしれない。信頼性が担保されたデータに基づき、その安全性・有効性が認められた新規治療法は、中央社会保険医療協議会での議論をへて大臣による告示を受け保険収載されることとなる。医師の手技に依存するため、実施されるための施設要件や資格要件が付加されることはある。このpathは臓器移植の保険診療化の過程を通ったpathでもあり、研究医にとってはなじみやすい制度ともいえる。

#### b.薬事法トラック

医師法あるいは歯科医師法の範囲外で製造販売される医薬品等においては、「物」の製造販売等として「業」規制をうける。薬事法においては、業として反復継続して医薬品等を製造・販売する「者」を規制することを目的としていたが、薬事制

度について国際的な整合性や、科学技術の進展、企業行動の多様化など社会経済情勢の変化を踏まえ、平成14年の大改正により、頒布されたのちの安全性確保が肝要であるとの観点から、市販後安全対策の充実と承認許可制度の元売り販売制度への転換がはかられた。換言すると、

「物」が安全かつ有効に利用されるための規制が強化され、「物」の流通とその後の副作用などのフォローアップに軸足がおかれた、ということである。再生医療に関しては、BSE等生物由来原材料からの感染リスクに配慮し、生物由来製品にかかる制度整備が行われたことが特筆すべきことであろう。いずれにせよ、薬事規制上は、治験届、治験、承認申請から品質・有効性・安全性が申請時の科学技術水準に照らし合わせて担保されたものは、医薬品等として薬事承認をうけそれが薬価あるいは償還価格として保険収載され、健康保険法に基づく現物給付として世に出て行くこととなる。

一般的な医薬品医療機器に関しては、薬事承認にむけ治験届、治験、承認申請という流れがある。加えて、再生医療製品を含む細胞組織利用医薬品医療機器の治験の開始にあたっては、治験届・30日審査に加え、平成11年医薬発第906号通知によりいわゆる確認申請を行なうこととなっている。これは、細胞組織利用医薬品医療機器の特殊性から30日審査で十分な審査は難しいのではないかと議論から行なわれることとなったものである。確認申請の承認ののち、治験届の提出となるわけであるが、確認申請にて審査される内容が不明確であるとの指摘もあり、確認申請における論点と書式が明確にされた。アカデミアが医師主導型治験で再生医療の社会還元を目指すには、この

確認申請をクリアする必要がある、その申請にかかる製品の安全性・有効性の基本資料作成の基準である平成12年医薬発1314号通知別添1と別添2の改定通知（平成20年通知）を熟読する必要がある。平成12年医薬発1314号通知別添1はいわゆるGTPに相当するものと解されており、細胞組織利用医薬品等による感染症の伝播を抑止するとの公衆衛生上の思想を具現化したものである。平成12年医薬発1314号通知別添2は、細胞組織利用医薬品等の加工プロセスにおける形質等の不適切な変化・変性等を防ぎ、医薬品等としての品質・有効性・安全性を担保することを目的としており、いわゆる治験においては治験薬GMP、製品としてはGMP/QMSに相当するものと解されている。当該通知別添2の内容が分かりにくいとの批判があったため、平成18年より改定にむけた機運が高まり、

（独）医薬品医療機器総合機構顧問早川堯夫を主任研究者として改定の研究班が組織され、厚生労働科学研究費補助金特別研究事業として通知の草案が作成された。自己由来細胞組織を用いた場合と同種（他家）由来細胞組織を用いた場合で切り分けることとし、医学研究者の意見を反映しつつ、わかりやすく改定されたと評価されている。前者が平成20年2月8日付け薬食発第0208003号通知であり自己通知と呼ばれ、後者は平成20年9月12日付け薬食発第0912006号通知であり同種通知と称される。これら平成20年通知（自己通知・同種通知を総称して）に加え、現在多能性幹細胞や体性幹細胞のかかるガイドラインの策定にむけ、（独）医薬品医療機器総合機構顧問・近畿大学薬学総合研究所所長早川堯夫を主任研究者として厚生労働科学研究費補助金レギュラトリーサイエンス総合

研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究」が行われているところであり、2010年にはこれら成果が通知として公となり、ES細胞株やiPS細胞株といった多能性幹細胞や体性幹細胞の医薬品医療機器としての有用性基準が明確化されることとなっており、これらを出発原料として用いる医薬品等の開発を促進すると思われる。非臨床研究として、GLP水準での動物実験データ取得が求められている。特に大学等アカデミアでは、データの散逸を含めその信頼性に疑義が呈されることがまれではないため、再生医療の臨床実現を求めるとすれば、*in vivo*であれ*in vitro*であれ、十分に前臨床試験・非臨床試験をデザインする必要のあることは理解されたい。

#### c.高度医療評価制度

医師法と薬事法の2本立ての運用を一体的に運用すべきでないかとの議論がある。一物二制度は好ましくなく、何らかの手立てで連結を試みるべきとの意見である。医療方法には特許性が認められておらず、排他的に製品を上市販売することが叶わなくなることから、細胞組織利用製剤・製品が、技術として研究・社会還元が進んだ場合、これを産業界が引き受けるのは難しいとの指摘もあり、薬事法につなげる形での二制度の連結が行政施策として求められた。そこで、高度医療評価（旧制度）を継続した「臨床的な使用確認試験」制度を拡充する形で、平成20年4月、先進医療に第3項先進医療として高度医療評価制度が設けられたところである（平成21年3月31日付け医政発0331021号厚生労働省医政局長通知）。高度医療評価を廃止したことで、先進医療制度では未承認あるいは適応外医薬品・医療機器を用いた先進的

医療技術を該当外として取り扱うこととなったが、第3項先進医療として、「未承認あるいは適応外の医薬品ないしは医療機器」を用いた「医療技術」について、積極的に先進医療として認め、得られたデータなどがcGCP水準であれば、「未承認あるいは適応外の医薬品ないしは医療機器」の治験届等における申請資料として用いるように手当てをしたのである。この制度では、評価のためのデータ収集というツールを介して、医師法トラックの規制下にある先進医療から薬事法トラックへの橋渡しを念頭においている。薬事法トラックと医療法・医師法トラックの連結が可能となったという点で画期的な行政施策であり、今後積極的な活用が期待されよう。

#### 先端的医療の一般医療化にむけての法令面での論点

臓器移植・組織移植そして再生医療の一般医療化にむけた2つのトラック（path）での法令面での課題について述べる。

##### 臓器移植

臓器移植は、医療法・医師法のもと、臨床研究として開始され、一定程度の症例数が集積しかつデータにて一定程度の安全性・有効性が認められうると評価されれば、先進医療として保険外併用療養を認められ、そのうち「処置、手術その他の治療（手技料）」として療養の保険給付が行われることとなる。臓器移植は、生体由来臓器であれ死体由来臓器であれ、医師が自ら臓器の摘出を行い、それをプロセスして搬送、患者に移植するものであって、移植という施術については薬事法の介入する余地はない。このpathはこれまでの臓器移植が保険診療化の過程で通ったpathでもあり、研究医（移植医）にとって



はなじみやすい制度ともいえる。

近年の免疫抑制プロトコールの進展により、未承認あるいは保険適応外での免疫抑制剤使用にかかる問題が指摘されている。臓器移植は対象症例数が少ないため、免疫抑制剤にかかる治験を実施することは困難を極める。先進医療では未承認医薬品等の使用はできないこととされているため、少数例で臨床研究として免疫抑制プロトコールの部分のみ検証を行い、高度医療評価制度（第3項先進医療）の活用による薬事法トラック（治験トラック）に載せるか、あるいは論文など公知文献を活用する平成12年の医学政局研究開発振興課長・医薬局審査課長によるいわゆる二課長通知により、治験を経ない承認・適応拡大への道筋を目指すこととなる。

#### 組織移植

医師が自ら組織を摘出し、プロセス・バンク化するのであれば、現状では薬事法の規制は受けないとされている。臨床研究として開始されたのち、先進医療をへて保険収載されるとのpathを通ると想定され、その場合は臓器移植と同じフレームワークを活用することとなる。組織摘出にかかるインフォームドコンセントに透明性をもたせる目的で、組織移植コーディネータとの資格が学会等により設けられている。これらは、法令に基づく資格ではなく、組織などに触れることはできない。一方で、企業等が当該組織をプロセスして頒布する場合には、業としての製造販売等とみなされるため、医薬品・医療機器として治験を実施する必要がある。医師が「業」として組織利用医療機器を製造販売する場合であっても、これは反復継続の意思があり、例えば皮膚バンクや骨バンクのように頒布性が高く、公衆衛生上の感染

症伝播の危険性を考慮すべき組織の場合、特に薬事法規制をうけると考えるべきである。製造プロセスの部分を中心に病院内等に入居した企業等あるいは外部に委託は可能ではないか、との議論がなされている。医療法第15条の2とその委託である厚生労働省令においては、委託を禁止している訳ではない。しかし、委託可能なポジティブリストに組織等の調整やバンク化にかかる項目が挙げられておらず、法的に不安定である。ポジティブリストに記載されていないということは、保険が適用される可能性は低く、委託部分を保険請求した場合不正請求となる可能性もあり、注意が求められるよう。

臍島移植のように1対1対応に近い組織移植においては、医師が自らmanipulationを行うため、組織獲得から、manipulation、投与・移植に関して医療法・医師法トラックにて行われる。投与・移植後に拒絶反応を抑制しなければその長期的機能発揮を期待できないため、免疫抑制剤を使用しなければならない。これまでの免疫抑制剤は臓器移植に対する適応を取得しているが、臍島移植には適応を取得しておらず、適応外使用とされてしまう。加えて、現在でもより効率的・効果的な免疫抑制プロトコール確立にむけた研究がなされており、国内未承認薬の使用が求められるかもしれない。未承認あるいは保険適応外での免疫抑制剤使用にかかる問題が浮上するのである。臓器移植は対象症例数が少ないため、免疫抑制剤にかかる治験を実施することは困難を極める。先進医療では未承認医薬品等の使用はできないこととされているため、少数例で臨床研究として免疫抑制プロトコールの部分のみ検証を行い、高度医療評価制度（第3項先進医療）の活用による薬

事法トラック（治験トラック）に載せるか、あるいは適用外使用であれば論文など公知文献を活用する旧厚生省健康政策局研究開発振興課長と医薬安全局審査管理課長の連名で出された平成11年2月1日付け「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号・医薬審第104号）（いわゆる二課長通知）により、治験を経ない承認・適用拡大への道筋を目指すこととなる。

#### 再生医療

再生医療、特に狭義の細胞治療は、ヒト由来細胞組織をmanipulationし、患者に投与・移植することで、これまで治療し得なかった難治性疾患などの患者に革新的治療法を提供するものである。従前の医薬品の場合、製薬企業等が製造販売するため薬事法規制をうけるのは自明である。一方、再生医療の場合は複雑である。

「誰が」「どこで」細胞製剤のmanipulationを行うのか、公衆衛生の観点から規制を加えるべき程度にまで頒布性があるものなのか、またそれが「業」を形成するほど反復継続されるのか、により保険医療化にむけ走るべきpathが異なる。前述の、医療の保険医療化にむけた二つのトラック（path）である。

医師が一貫して再生医療を行う場合、医療法・医師法トラックを流れ、それを社会還元するための制度として先進医療制度を活用するという方策がある。これは、再生医療を医師が医師法の範囲内で行う先端的「技術」として捉えるという考え方に基づいており、これまでも細胞治療の1つとして末梢血あるいは骨髄細胞を用いる閉塞性動脈硬化性疾患治療等が先進医療として認められている。有用性が検証されれば今後保険診療化されるものと認識している。このpathにもいくつかの論点がある。

manipulationされた細胞は「製剤」なのか、あるいは医師が技術を施したものなのか、である。製剤である場合、院内で製造が完結する場合は「院内製剤」という切り分けになるが、医師が自ら製造しない場合は、医師が処方箋を発行、院内薬剤師がこれを院内製剤として製造する必要がある。院内製剤を医師あるいは薬剤師以外の医療関係者が製造することは、現行法制度上不安定であると言わざるを得ない。一部研究機関などで臨床検査技師が細胞調整を行っているとも仄聞するが、「臨床検査技師等に関する法律」で規定される臨床検査技師が行いうる行為には含まれていない。臨床検査技師が、医師による細胞等の調整を補助することは可能だとしても、主体的に実施することは議論となろう。現行法制度で、主体的に細胞調整を実施するのは、医師並びに処方箋の発行をうけた院内薬剤師のみである。

医療法・医師法トラックにおいて、細胞調整の外部委託問題が議論されている。病院内等に入居した企業等あるいは外部に委託は可能ではないか、との議論である。臨床研究ならびに先進医療（第3項先進医療：高度医療評価制度を含む）は、あくまでも医師が行うこととなっているため、外部委託等は難しい。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」においても、医師が自ら細胞調整を行うか、あるいは他施設で細胞調整を行う場合にあっても医師が自ら赴いてこれを行うこととなっており、指針上も外部委託などを認めていない。当該再生医療技術が保険収載されたとしても、医療法第15条の2とその委託である厚生労働省令においては委託可能なポジティブリストに細胞調整が挙げられておらず、法的に不安定である。委託部分を保険請求した

場合不正請求となる可能性もある。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」における細胞調整にかかる品質・有効性・安全性の基準が不明確との意見もある。これらの基準として、平成12年医薬発第1314号別添1及び2が援用されているが、前述の通り、平成12年医薬発第1314号別添2は分かりやすく改定されており（平成20年通知）、この改正を援用基準に反映させるべく、平成21年度から同指針の見直しを開始されたところである。平成20年通知では、品質・有効性・安全性の基準を治験の進行に従ってstepwiseに上げていくという精神を明確化しているため、First-in-Manとしてのヒト幹細胞臨床研究に関しては、従前に比べて申請しやすくなるものと思われる。

一方、再生医療を細胞製剤として上市することを目指す薬事法トラックには、法令的課題は多くない。細胞調整の外部委託に関しても、治験細胞製剤に関してはCMO

(Contracting Manufacturing Organization) に製造委託が可能である。治験にかかる費用が膨大であるとの意見もあるが、有償治験という制度もあり、制度を涉猟のうえ、適切な方法論を検討されたい。

### C. 考察

本稿では、医療の保険医療化の出口についても議論を加えた。臓器移植、組織移植、細胞移植そして再生医療の共通点は、生体死体問わずヒトから獲得した臓器・組織あるいは細胞を治療目的で患者に移植あるいは投与する医療であるという点にある。これら治療法でなければ治療不可能な疾患患者のためという存在理由を常に心し、これら医療の保険医療化への志を忘れてはならない。

### 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：「臓器移植・組織移植から再生医療へ—臓器・組織・細胞の procurement の観点から」臓器移植法の研究：第3章8：町野朔編 上智大学出版 2010 印刷中
- 松山晃文：「再生医療と薬事法」臓器移植法の研究：第3章9：町野朔編 上智大学出版 2010 印刷中
- 松山晃文：「再生医療とそれに伴う行政施策」今日の移植 2010;23(2)印刷中
- 松山晃文：「再生医療の保険診療化 path」臓器移植法の研究：第3章10：町野朔編 上智大学出版 2010 印刷中
- 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 2010;9(1)95-99.
- 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  
2010;9(1)100-104.

- 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