

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
Aastrom 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
Isolagen, 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

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。

12. 再生医療知財・特許の国際比較

竹田 英樹

分担研究課題：再生医療の知財・特許の国際比較

分担研究者：竹田 英樹 先端医療振興財団 知的財産担当専門役

A. 研究目的

再生医療に関する特許はヒト細胞や組織を対象とするためその扱いは、多くの問題を含んでいる。特許法は、発明の創作者に独占的排他権である特許権を与えることにより、インセンティブを与え、技術開発の活性化を図ろうとするものである。一方、医療行為の独占は、医療費が高騰するばかりか患者が等しく医療を受ける権利を奪う等、経済的・倫理的な問題から、多くの国で特許が与えられない。

しかしながら、近年の再生医療の発展により、再生医療をビジネスと捉え研究開発をおこなうベンチャー企業が増加している。再生医療特許を適切に保護することが、これら産業の育成にもつながる。そこで、再生医療に関する特許保護の現状を調査し、問題点を抽出した。

B. 研究方法

日米欧における再生医療関連の特許保護の現状を法制度の調査を行った。さらに、幹細胞に関する審査の状況を調査した。ヒト胚性幹細胞については、審査の状況を詳細な調査を行った。

C. 研究結果

1. 日本における医療関連行為に関する特許制度の検討状況

2002年の「知的財産戦略大綱」では、知的財産の保護の強化として新分野等における知的財産保護を求めたⁱ。その1つとして「再生医療、遺伝子治療関連技術の特許法における取扱いの明確化」を挙げ、皮膚の培養方法、細胞処理方法等の新技術開発の発明をさらに促進するために、2002年度中に法改正および審査基準改訂の必要性を検討し結論を得るとされ、2003年6月

には報告書「医療関連行為に関する特許法上の取扱いについて」が提出されたⁱⁱ。その結果2003年8月には審査基準が改定され、「遺伝子組換え製剤などの医薬品及び培養皮膚シート等の医療材料を製造するための方法は、同一人に戻すことを前提としている場合であっても特許の対象とする」ことが示されたⁱⁱⁱ。

さらに、2004年11月に「医療関連行為の特許保護の在り方について」がとりまとめられたが、医師の行為に係る技術については、「医療」の特質にかんがみ慎重な配慮が必要であることから、検討の対象から除外することとされた^{iv}。しかし、複数の医薬の組合せや投与間隔・投与量の変更のような「医薬の製造・販売のために医薬の新しい効能・効果を発現させる方法」の技術について、物の特許として保護すべきであると、「医薬発明」の審査基準が作成され、これらの発明が特許保護対象であることが明確化された。

2007年11月には、知的財産戦略本部知的財産による競争力強化専門調査会による「知財フロンティアの開拓に向けて」（分野別知財戦略）が発表された^v。ライフサイエンス分野は基礎研究に膨大なコストを要しリスクも大きい一方で、完成した技術の模倣が比較的容易な分野であり、知的財産権による保護、活用がイノベーションの促進に大きな役割を果たしているが、同時に医療などの公共性の高い分野で用いられることも多く、バランスの上に立って、保護対象、保護期間、保護の態様などの面において最適の制度が選択される必要性が特に高いと報告されている。2008年には、先端医療特許検討委員会が設置され、検討されている。その中で、日本特許庁がまとめた各国の特許制度の概要がありそれを以下に示す。

II. 各国の特許制度の概要～医療分野～

	手術方法	治療方法	診断方法	測定方法
米国 ^(注1)	○	○	○	○
豪州 ^(注2)	○	○	○	○
日本	×	×	×	×
欧州	×	×	△ ^(注4-1)	△ ^(注4-2)
カナダ	×	×	△ ^(注5)	△ ^(注5)
ニュージーランド	×	×	△ ^(注6)	△ ^(注6)
韓国	×	×	×	△ ^(注7)

(注1) 医師・医療機関の特許侵害に対して、一部免責規定あり(後述)。

(注2) 医師・医療機関の特許侵害に対して、免責規定無し。

(注3) 医療目的での人体に対する測定方法は、特許の対象外。ただし、検体の分析・測定方法は特許対象。

(注4-1) 検体を用いた診断方法は特許対象。(注4-2) 手術工程を含まない、診断プロセスに至らない人体に対する測定方法は、特許対象。

(注5) 手術又は治療の工程を含まない診断方法は特許対象(カナダ知財庁ガイドラインによる)。

(注6) 手術工程を含まない診断方法は特許対象(ニュージーランド知財庁ガイドラインによる)。

(注7) 人体に直接的でかつ一時的でない影響を与える行為を含まない、人体に対する測定方法は、特許対象。

8

※ 国によっては、「物」の発明として表現することにより特許対象になる場合がある。

表1 各国の特許制度の概要 (先端医療特許検討委員会資料より)

2. 欧米における医療関連行為に関する特許制度の状況

米国特許法では、特許保護対象 (subject matter) から、医療行為に係る方法を除く旨の規定はなく、化合物や細胞を用いた治療法や手術方法まで数多くの医療方法特許が成立している。また、米国特許法には医師の免責規定 (287条c項) があ

3. 胚性幹細胞の特許状況

霊長類ES細胞をクレームするWARF特許出願は、米国で成立しており、日本では出願がない。米国では、特許成立後、再審査請求がされその成立性が争われていたが、クレームを若干訂正しただけで、成立時と同等のクレームでその成立性が確認された。

米国での成立クレーム (US5,843,780)

1. A purified preparation of primate embryonic stem cells which (i) is capable of proliferation in an in vitro culture for over

り、医療方法について特許保護されても、一般的には医師に対しては権利行使できない^{vi}。

欧州では、EPC53条(c)の規定により、手術又は治療による人間又は動物の処置方法及び人体又は動物になされる診断方法は特許保護対象でない。動物に対する処置方法も特許保護対象でないところが日本とは異なる^{vii}。

one year, (ii) maintains a karyotype in which all the chromosomes characteristic of the primate species are present and not noticeably altered through prolonged culture, (iii) maintains the potential to differentiate into derivatives of endoderm, mesoderm, and ectoderm tissues throughout the culture, and (iv) will not differentiate when cultured on a fibroblast feeder layer.

上記米国クレームは、霊長類胚性幹細胞を機能的にクレームしたものであり、定義そのものと考え

えられる。いろいろな機能的限定はついているものの、それは「霊長類胚性幹細胞」と記載されているのとなら変わりはない。米国におけるヒト細胞に関する特許は、このような機能的な表現を用いた特許が多く、日欧とは異なる審査実務をとっている。

欧州では（EP 96903521）、2008年11月に拡大審判部（G02/06）の判決が出された。ES細胞を作成するためには、ヒト胚の使用は必須であり、EPC53条(a)の規定および施行規則28条(c)の規定により「工業目的又は商業目的でヒトの胚を使用すること」にあたりと解釈され、公序良俗に反し、特許保護対象でないとされた^{viii}。本審決がでるまで、胚性幹細胞に関する欧州特許の審査は一時停止していた。ヒト胚性幹細胞を分化させ再生医療に利用するのは、最も期待される再生医療分野の技術の1つであり、今後の欧州特許庁の審査が注目される。英国知的財産庁は、胚性幹細胞への特許を積極的に付与しており、上記審決をうけ、ES細胞に係る発明が通常の特許要件を満たし、かつ、当該発明がヒト胚の破壊以外の方法でなされ得る場合には、当該発明への特許付与するという声明を2009年2月に発表した。

D. 考察

わが国の特許法においても、医療行為に関する発明すべてが特許保護対象から除外されてはいない。医療行為に必要な器具や機械、医薬等には特許が付与されることから、それらを使用し医療行為を行うことは、特許の実施にあたり、他者の特許が存在すれば、特許侵害であることは、疑いのないところである。つまり、医療方法を特許することにより指摘される懸念である「特許があると、ライセンスや差止・損害賠償の問題などにより医師等の行為に影響を与えるのではないか」や「医療コストの高騰につながらないか」については、現行制度においてすでに存在している懸念である。従って、いわゆる医療行為にかかる方法について、特許を付与しないという合理的な理由はないと考えられる。米国のように医療行為にかかる方法に特許を付与した上で、上記の問題を解決する手段として、「医師による特許侵害」に特許権者の救済規定が及ばないとするような制度設計を行っていく必要がある。

また、ヒト細胞を主題とする発明の審査は、日

米欧で大きく異なる。

E. 結論

ヒト細胞をはじめとする再生医療に関する特許出願は、日米欧でその制度、審査実務が大きく異なる。再生医療ビジネスを加速するためには、将来の事業計画を確かなものとして立案できる必要がある。そのため、日米欧の特許制度、審査実務が統一され、明確にされる必要があると考えられる。さらに、詳細にこれらの問題を抽出し、解決方向を示していきたい。

F. 研究発表

(1) 学会発表

なし

(2) 論文発表

1. 再生医療関連特許とiPS細胞

竹田 英樹、 壬生 優子

日本知財学会誌 5(1)2008 p5~12

G. 知的財産権の取得状況

該当なし

参考文献

¹ 知的財産戦略会議2002年7月3日

[<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki/kettei/020703taikou.html>]参照

¹ 特許庁ホームページ

[http://www.jpo.go.jp/shiryou/toushin/toushin_tou/pdf/iryou_report.pdf]参照

¹ 特許庁 特許・実用新案審査基準 第Ⅱ部 特許要件 第1章 産業上利用できる発明

[http://www.jpo.go.jp/shiryou/kijun/kijun2/pdf/tjkijun_ii-1.pdf]

¹ 知的財産戦略本部では、医療関連行為の特許保護の在り方に関する専門調査会を設置し、2003年10月31日に第1回会合を持った。そして、2004年11月22日に「医療関連行為の特許保護の在り方について（とりまとめ）」をとりまとめた。

[<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/iryou/torimatome.pdf>]参照

¹ 知的財産戦略本部 知的財産による競争力強化専門調査会で分野別プロジェクトチームが作られ2007年11月21日に報告された。

[http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyo-usakai/kyousou/projteam/bunya_honbun.pdf]参照

¹ 医師が侵害に該当する医療行為を実施した場合は、以下の米国特許法により差止め請求権等の特許権者の救済規定は適用されない。35USC § 287 (c)(1)

With respect to a medical practitioner's performance of a medical activity that constitutes an infringement under section 271(a) or (b) of this title, the provisions of sections 281, 283, 284, and 285 of this title shall not apply against the medical practitioner or against a related health care entity with respect to such medical activity. しかし、「組成物の使用に関する特許」に該当する場合 (35USC § 287 (c)(2)(ii))、「バイオテクノロジー特許」に該当する場合 (35USC § 287 (c)(2)(iii)) は、医師の行為も例外にあらず、侵害の救済規定が適応され、侵害と訴えられる可能性がある。

¹2007年12月13日発効のEPC2000では、以下の条文によりヒトおよび動物を治療または診断する行為は、特許保護対象ではない。改正前のEPC Art.52(4)に規定されていた。 EPC Art. 53 European patents shall not be granted in respect of:.....

(c) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body; this provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods.

¹EPC Art.53 European patents shall not be granted in respect of:

(a) inventions the commercial exploitation of which would be contrary to "ordre public" or morality; such exploitation shall not be

deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States;

Rule 28 Exceptions to patentability

Under Article 53(a), European patents shall not be granted in respect of biotechnological inventions which, in particular, concern the following:

(c) uses of human embryos for industrial or commercial purposes;

EPC2000の条文を示したが、改正前にも同様の条文があるが、出願時には、Rule28はなかった。拡大審判廷ではなかった規則 (Rule28) を適用してもよいかも争われたが、53条を、詳細に説明したに過ぎないとされ、Rule28がなくともヒト胚の工業的、商業的利用は禁止されているとした。

13. 再生医療ビジネスの 情報収集と実態調査

遠藤 康浩

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 株式会社ボラリスRx

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

A) 再生医療製品の治験実施状況の調査

【調査方法】

再生医療製品に特化した治験データベースは、現在、存在しない。また、再生医療製品は学際的な正確の強い製品群であるため、PubMedあるいはFDAのClinicalTrials.gov等を用いて、単一のキーワードで検索することは事実上不可能である。そのため、本研究では、文献データベース、各国政府・機関の再生医療関連報告書、再生医療関連学会誌、主要国におけるバイオ関連学会等をマニュアル検索することで、再生医療製品の治験状況を把握することとした。なお、検索対象は企業が製造承認申請目的で実施する治験に限定し、大学や研究機関がスポンサーとなっている臨床研究は除外した。調査は平成20年11月に実施した。

B) 再生医療製品に関連する各種薬事ガイドラインの調査・比較

【調査方法】

日米欧の各国および地域の規制当局のインターネットサイトにアクセスし、再生医療に関連するガイドラインを検索した。各ガイドラインの内容に基づいて、品質、安全性、および有効性のいずれに該当するかを判断し、ガイドラインの分類を実

施した。調査は平成21年2月に実施した。

C) 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。

D) 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社であった。平成21年6月及び11月に中国を訪問し、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。

（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) 再生医療製品の製品開発状況の調査

【結果】

合計で104の臨床プロジェクトが同定された。国別のプロジェクト数を以下に示す。

表 1. 臨床段階に到達した再生医療製品の各国別集計

国名	プロジェクト数
United States	67
United Kingdom	10
Germany	7
Japan	4
Italy	4
Israel	3
Spain	2
Australia	2
France	2
Canada	1
Belgium	1
Korea	1
合計プロジェクト数	104
発売済のプロジェクト数	24

表 2. 治療領域別の再生医療プロジェクト数

治療領域	プロジェクト数
<u>組織工学的性格の強い製品</u>	
Skin (皮膚)	23
Cartilage (軟骨)	19
Bone (骨)	6
Eye (眼)	1
<u>細胞療法的性格の強い製品</u>	
Cancer (がん)	22
CV (循環器)	16
CNS (中枢神経系)	7
Immunology (免疫)	5
Metabolic (代謝)	4
Respiratory (呼吸器)	1
合計	104

日本企業の製品で臨床開発段階の製品は 4 つのみであったのに対して、米国では 67、欧州では 26 あり、日本は明らかに少なかった。現在臨床段階の製品が、これから承認され発売されるため、短・中期的には欧米発の再生医療製品が市場の大部分を占めることが予想される。製品開発の中心は、これまでは皮膚および軟骨といった構造物系であったが、今後はがん、循環器、中枢系などに

おける細胞治療製品の開発が期待される。これらの分野では、まだ突出した製品が出ておらず、今後の開発次第では、日本がリーダーシップを取れる可能性が残されている。

B) 再生医療製品に関連する各種薬事ガイドラインの調査・比較

【結果】

表3. 日米欧における先端医療製品関連ガイドラインの発出状況

	No of guidelines	Safety	Efficacy	Quality
EMA (欧州医薬品庁)	22	18 (82%)	12	14
FDA (米国医薬品局)	17	12 (71%)	6	12
MHLW (厚生労働省)	14	13 (93%)	0	8

再生医療に関連した最初のガイドラインは、FDAから1996年に発出されている。ガイドラインの数は、規制当局間において大きな差異は認められなかった。安全性に関わるガイドラインは、いずれの規制当局においても最も頻出するトピックであることが示された(71-93%)。同様に規格に関しても、高い頻度で扱われていた。これらとは対照的に、有効性に関するガイドライン(動物モデルの選定、評価。臨床試験における被験者選択基準、有効性評価指標、試験デザイン等)は、欧米と日本との間で大きく異なった。すなわち、日本では有効性評価に関するガイドラインが一つも発出されていなかった。

C) 研究開発型製薬企業に対するアンケート調査の実施

【結果】

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(バイオリジクス)、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が中心であったため、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するだけの効用の有無、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に続くと思われる。

D) 新興国における先端医療製品に対する薬事政策

【結果】

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、聞き取り調査を実施した。以下に調査結果を示す。

- 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。
- その結果、中国では、一部の先端医療製品が世界に先駆けて承認が付与され、販売を開始している。
- 世界で初めて承認された遺伝子治療薬（Gendicine）は、中国企業が開発したものであり、そのほかにも1剤（Oncorine）が承認されている。現在、中国以外の国では遺伝子治療薬は承認されていない。
- 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。
- 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されている。
- これらの企業は、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。

- 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。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する形で、中国の医療機関で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が必要となる。
- 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。
- 遺伝子治療薬は、Phase 1およびPhase 2試験成績で承認が付与される。
- 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。
- 薬事承認取得後、中国の2社は海外市場（米国および香港市場）での株式公開を果たし、経営の安定化が確保された。
- 政府機関から10億円を超える研究費が供与されており、国の積極的なサポートが得られている。
- 中国の国家主席がそれぞれの会社を表敬訪問しており、先端医療に対する国の大きな期待が示されている。

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。本研究では、再生医療製品の開発状況の国際比較に加えて、産業界の再生医療に対する取り組み（アンケート調査）、および薬事審査の国際比較（各種ガイドライン分析、ならびに新興国における承認状況）を実施した。

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、日本の製薬会社がそ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 scope 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。

い。

薬事審査基準の視点から

日本は国民皆保険制度を採用している。すなわち、良質な医療が全国一律の価格で、国民全体が享受できることを保証するものである。そのような制度下では、新薬が一度承認されたならば、当該製品は広範囲に使用されることとなる。しかし、万が一、不具合や重篤な副作用が生じた場合には、多大なる健康被害が発生する可能性がある。事実、そのような不幸な事例が過去に繰り返されている（例、ソリブジンによる薬害）。そのため、新薬の承認審査においては、諸外国と比較して、品質及び安全性がより重視される傾向があると言われている。その結果、審査が慎重となり、多大なる時間要するため、海外では承認されているが日本では使用できない薬剤、すなわち「未承認薬」が問題となっている。同様に、再生医療分野では、ヒトで治験に入る前に「確認申請」と呼ばれる上乘せ基準が設定されている。強制力のある通知の形で、上乘せ基準を設定しているのは、日本のみである。現在、確認申請のための書類作成および当局における審査に数年の期間を要するのが一般的であり、再生医療の開発が進まない、あるいは断念する原因の一つと考えられている。本研究では、再生医療に関連する各国のガイドラインを比較・検討した。その結果、日本においては品質および安全性に関連するガイドラインが多数発出されている一方で、有効性に関するガイドラインは極めて限定的であることが初めて示された。製品開発において最も開発費用を要するのは臨床試験であり、それに対応するガイドラインの発出が切望される。

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、中国および韓国における先端医療製品の薬事環境を調査した。

中国や韓国といった新興国では、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、必ずしも当初の目的は達成されていない。

欧州医薬品庁（EMA）からは、再生医療分野における最新のガイドラインが、2008年に発出されている。同ガイドラインでは、特に臨床開発に関しては、新薬開発におけるガイドラインを基準に指針が示されている。それ以外の項目に関しては製品特性に応じた再生医療特有の品質規格および安全性試験の実施を求められている。しかし、一般的には、ICHにおける各種ガイドラインがクロスレファレンスされており、再生医療を含めた先端医療製品の承認審査基準は、新薬と同等と位置づけられている。

以上を踏まえるならば、産業振興目的で稚拙に承認審査基準を緩和することは適切ではなく、国際的な審査基準に合致する研究開発を推進する必要がある。

その目的を達成するには、開発戦略の策定補助、各種プロトコルのレビュー、薬事相談等のソフト面でのサポートに加えて、日本の審査当局が開発ガイドライン作成において国際的にイニシアティブを取ることも重要と考えられる。

E. 評価

1) 達成度について

本研究の目的として、1) 再生医療を取り巻く国内外の状況の調査・比較、および、2) 国内の再生医療産業の発展に資するアクションプランを策定すること、の二つがあった。

国際比較に関しては、定量的な指標を用いて、日本における再生医療製品開発の現状を評価することが出来、当初の目的を十分に達した。アクションプランの策定に関しては、国際比較成績に基づいて問題点を把握し、大まかな対応策を検討する

ことは出来たが、詳細なアクションプラン作成にまでは至らなかった。その大きな理由は、アクションプラン作成には産学官が積極的に関与する必要がある、今回の班研究のスコープを必然的に超えてしまう性質のものであったためである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

【学術的意義】

今回の研究成果を3報の原著論文として学術誌に投稿し、1報は採択されている。他の2報は投稿したジャーナルにおいてレビュー中である。

【国際的意義】

一部の先進国において、再生医療の国外状況の調査・検討が実施されており、報告書が公表されている。しかしながら、それらの調査では研究者や規制当局へのインタビューが中心で、定性的な評価に終始している。本研究では、定量化可能なパラメータに焦点を絞って、再生医療の国際比較を実施した。その意味では世界で初めての試みであり、再生医療の製品開発を取り巻く状況が可視化され、国際的に高い意義があると判断する。

【社会的意義】

本研究で同定された本邦における再生医療製品開発における強みおよび弱みを参考データとすることで、再生医療の産業化を加速させる具体的なアクションプランを策定することが可能となる。これにより、日本の国際競争力強化に資することが期待される。

3) 今後の展望について

再生医療に代表される先端医療製品の開発には長期間を要する一方で、技術が急速に発展途上であるため、変化が激しい分野である。そのため、各国の動向を的確に把握するためにも、同様の調査を定期的実施する必要がある。今回評価したパラメータと「再生医療の産業化のために必要なアクションプラン」との間に整合性を確保できるならば、アクションプランの進捗が、経時的に評価可能となる。

4) 研究内容の効率性について

再生医療の歴史は浅く、また、単一の学問領域ではないため、情報が分散された状態にある。その

ため、本研究においても各種の情報を入手するためには、様々な情報源にアクセスする必要がある、必ずしも効率的ではなかった。また、必要な情報が全て確保出来たかどうかを検証する手段がない。今後、同様の調査を定期的実施することで、完成度が高まることが期待される。

F. 結論

再生医療の国際比較を目的として、産業界および薬事規制当局の観点から、定量的に調査・比較を実施した。

その結果、日本における再生医療の製品開発状況は、開発プロジェクト数および薬事環境のいずれにおいても、諸外国と比較して遅延していることが示された。その一方で、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る。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表

なし

原著論文による発表

採択済

著者：遠藤康造、田中紘一

題名：再生医療の現状分析：企業アンケート調査結果

誌名：再生医療学会雑誌2010年2月号掲載

2) 海外

口頭発表

なし

原著論文による発表

なし

それ以外（レビュー等）の発表

採択未定

著者：Yasuhiro Endo, DVM, PhD, Akifumi

Matsuyama, MD, PhD

題名：Balancing innovation vis-a-vis broader health care coverage: lessons from Japan

誌名：Science

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

田中 紘一

著者：Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y, Uemoto S.

題名：Selective Hemi-Portocaval Shunt Based on Portal Vein Pressure for Small-for-Size Graft in Adult Living Donor Liver Transplantation.

誌名：Am J Transplant. 2008; 8: 1-7

武下 浩

著者：武下 浩

題名：「脳死判定基準—小児から成人まで」

誌名：日本医事新報 別刷 第 4444 号（2009 年 6 月 27 日発行）61-64 頁

町野 朔

著者：佐藤雄一郎

題名：「イギリス及びアメリカ合衆国における生体移植」

誌名：法律時報 987 号 54-58 頁

著者：町野朔

題名：「臓器移植法の展開」

誌名：『刑事法ジャーナル』20 巻 2-8 頁。

著者：町野朔、辰井聡子

題名：「ヒト由来試料の研究利用」

出版社：上智大学出版 2009 年 5 月 14 日発行

著者：町野朔、雨宮浩

題名：「バイオバンク構想の法的・倫理的検討」

出版社：上智大学出版 2009 年 12 月 22 日発行

奥村 康

著者：場集田 寿

題名：霊長類を用いた臓器移植学的研究

誌名：Organ Biology, 14,(2) 119-127, 2007

著者 : Niwa Y, Nishimura C, Nakano N, Kamei A, Kato H, Kaneda S, Ogawa H, and Okumura K.

題名 : Opposite effect of PU.1 on mast cell stimulation.

誌名 : Biochemical and Biological Research communication 375: 95-100, 2008

著者 : Ito A, Shimura H, Nitahara A, Tomiyama K, Ito M, Kanekura T, Okumura K, Yagaita H, and Kawai K.

題名 : NK cells contribute to the skin graft rejection promoted by CD4+ T cells activated through the indirect allorecognition pathway.

誌名 : International Immunology, 20: 1343-1349, 2008

著者 : Nakano N, Nishiyama C, Yagita, H, Koyanagi, A, Akiba H, Chiba S, Ogawa, H. and Okumura K :

題名 : Notch signaling confers antigen-presenting cell functions on mast cells.

誌名 : J. Allergy Clin Immunol 123: 74-81, 2009

加藤 俊一

著者 : 加藤俊一.

題名 : 小児期に造血幹細胞移植を受けた長期生存者におけるQOL評価法ガイドライン作成に向けて.

誌名 : 日本小児血液学会雑誌,2009;23:161-164.

著者 : 渡辺 新、掛江直子、坂本なほ子、加藤俊一.

題名 : 同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ年齢群別パンフレットの作成.

誌名 : 日本小児血液学会雑誌,2009;23:155-160.

著者 : 加藤俊一.

題名 : 日本移植学会の倫理指針.

書名 : 「腎移植のすべて」高橋公太編集、2009,506-507.

著者 : Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y.

題名 : Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP system.

誌名 : Int. J. Hematol. 2007;86:269-274.

安波 洋一

著者 : Nakano M, Itoh T, Matsuoka N, Nitta T, Mera T, Kojima D, Ono J, Yamashita Y, Yasunami Y.

題名 : Beneficial effects of activated protein C on amelioration of hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice receiving intrahepatic syngenic islets from a single donor.

誌名 : 福岡大学医学紀要 36(2)103-112, 2009

著者 : 分担執筆 安波洋一、小野順子

題名 : コメディカル・研修医・一般臨床医のための糖尿病治療ハンドブックー基本的な考え方とその実践・心理的アプローチ-第7章

誌名 : トピックス 7.5 膵島移植医学出版 pp261-264,2009

著者 : T Nitta, T Itoh, N Matsuoka, T Mera, D Kojima, M Nakano, Y Yamashita, Y Yasunami.

題名 : Prevention of early loss of transplanted islets in the liver of mice by adenosine.

誌名 : Transplantation 88(1):49-56, 2009

著者 : Ikeda S, Maeshiro K, Ryu S, Ogata K, Yasunami Y, Nakayama Y, Hamada Y.

題名 : Diagnosis of small pancreatic cancer by endoscopic balloon-catheter spot pancreatography: an analysis of 29 patients.

誌名 : Pancreas 38(4):e102-13, 2009

著者 : N Matsuoka, T Itoh, H Watarai, E Sekine-Kondo, N Nagata, K Okamoto, Toshiyuki Mera, H Yamamoto, S Yamada, I Maruyama, M Taniguchi, Y Yasunami.

題名 : High-mobility group box 1 is involved in the initial events of early loss of transplanted islets in mice.

誌名 : J Clin Invest, accepted for publication

猪股 裕紀洋

著者 : 猪股裕紀洋。

題名 : 小児に対する生体肝移植の現状。

誌名 : 小児科診療 70 : 951-956, 2007

著者 : 阿曾沼克弘、猪股裕紀洋、南久則。

題名 : 肝移植における栄養管理

指名 : 小児外科 40 : 946-952, 2008

著者 : 阿曾沼克弘、林田信太郎、猪股裕紀洋。

題名 : 肝移植後の胆管狭窄への対策。-手術手技の工夫-

誌名 : 胆と膵 30 : 877-882, 2009

著者 : Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K, Okajima H, Takeichi T, Ishiko T, Ando Y.
題名 : Whole-liver graft without the retrohepatic vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation.
誌名 : Am J Transplant 2007;7:1629-1632

著者 : Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S, Ohya Y, Yamamoto H, Takeichi T, Kwang-Jong L, Asonuma K, Inomata Y.
題名 : Biliary reconstruction for infantile living donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocholedochostomy?
誌名 : "Liver Transplantation" 2008 Dec; 14(12): 1761-1765.

著者 : Murokawa T, Inomata Y, Asonuma K, Ogata S, Tsukamoto Y, Kwang-Jong L, Takeichi T, Yamamoto H, Okajima H.
題名 : Repair of huge incisional hernias intentionally made during infantile living donor liver transplantation.
誌名 : J Pediatr Surg. 2009 Mar;44(3):e15-8.

著者 : Sakamoto R, Asonuma K, Zeledon Ramirez ME, Yoshimoto K, Nishimori A, Inomata Y.
題名 : Forkhead Box P3 (FOXP3) mRNA Expression Immediately After Living-Donor Liver Transplant.
誌名 : Exp Clin Transplant. 2009 Mar;7(1):8-12.

小林 英司

著者 : 小林英司
題名 : 渡航移植の現状と問題点、第 132 回日本医学会シンポジウム
「我が国の臓器移植－現状と問題点－」 東京、2007 年 8 月 2 日
誌名 : 日本医師会雑誌 136(7):1381-1382, 2007

著者 : 小林英司
題名 : アジア諸国の脳死移植への取り組みから－タイ Organ Donation Center の活動－.
誌名 : 移植 42(6)p.558-560,2007

著者 : 小林英司
題名 : Istanbul Summit on Organ Trafficking and Transplant Tourism 報告－April 30 to May 2, 2008/Istanbul, Turkey－.
誌名 : 移植 43(3): 211-212, 2008