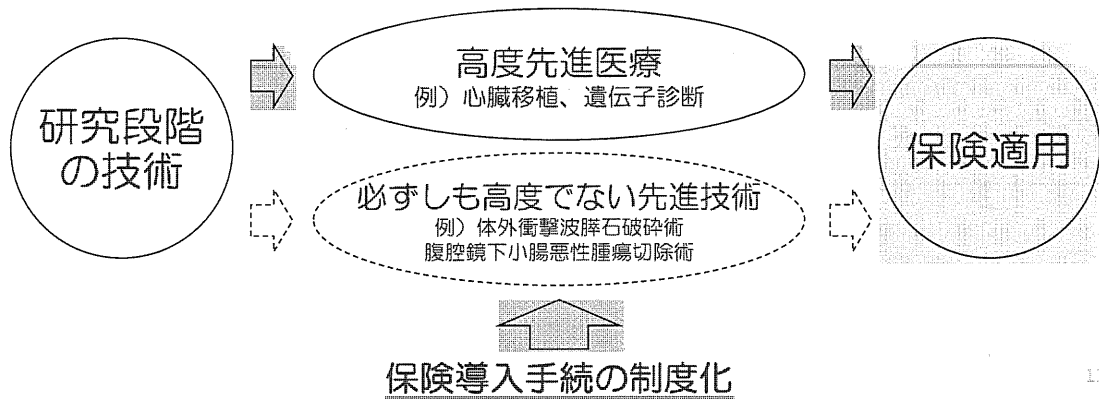


(いわゆる「混合診療」問題について 平成16年12月厚生労働省資料抜粋)

「高度先進医療として認められるまでに時間がかかる。高度先進医療以外の技術については、保険導入のための手順がよく分からない。」

⇒ 必ずしも高度でない先進技術について、保険導入の前段階として、保険診療との併用を認めるとともに、高度先進医療も含め、保険導入手順を透明化・迅速化

- \* 各技術の有効性・安全性、効率性等を確認の上、併用を認める。
- \* 厚生労働大臣の設置に係る専門家会議による検討を踏まえ、厚生労働大臣が 医療技術ごとに医療機関に求められる一定の水準の要件を設定し、該当する医療機関は届出により実施可能な仕組みを新たに設ける。



11

## 保険併用が可能な先進的医療技術及び実施医療機関の数

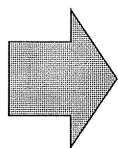
【先進医療創設前（高度先進医療）】

平成17年4月時点 109技術  
126医療機関

【先進医療導入後】

平成20年6月時点 76技術  
514医療機関

(従来の高度先進医療を含むが、平成18年に保険導入された8技術、平成20年に保険導入された24技術、削除された15技術を除く)



実施医療機関について、承認制から届出制に移行したことにより、飛躍的に増加。

平成18年度、平成20年度の診療報酬改定において、実績を踏まえ保険導入。

12

- 平成18年10月、健康保険法の一部改正により、従来の高度先進医療が先進医療に統合される際、高度先進医療であって薬事法上の適応外使用に当たる医薬品又は医療機器を用いた技術は、平成19年度中に、

- ① 薬事法上の承認申請
- ② 薬事法上の治験
- ③ 「臨床的な使用確認試験」

のいずれかを実施することにより、平成20年度以降も継続できることとされた。

- 「臨床的な使用確認試験」については、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会において検討を行うこととした。

※ 「臨床的使用確認試験」に関する検討会の検討事項

- ① 「臨床的な使用確認試験」の基本的な考え方、要件等の検討
- ② 「臨床的な使用確認試験」の対象技術の選定 等

13

## 「臨床的な使用確認試験」の要件 (高度先進医療であったことが前提)

この基準は、当該医療技術において適応外の医薬品・医療機器を試験的使用することにより、有効性、安全性に関するエビデンスが収集できる試験であることを確保する内容とし、使用確認の計画毎にその適合性を確認するものとする。

### 1. 試験の実施体制

- ① データマネジメント体制があり、臨床データの信頼性が確保されていること。
- ② 有効性、安全性が客観的に確認できることが期待できる試験計画・プロトコルであること。
- ③ 多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等を確保すること。

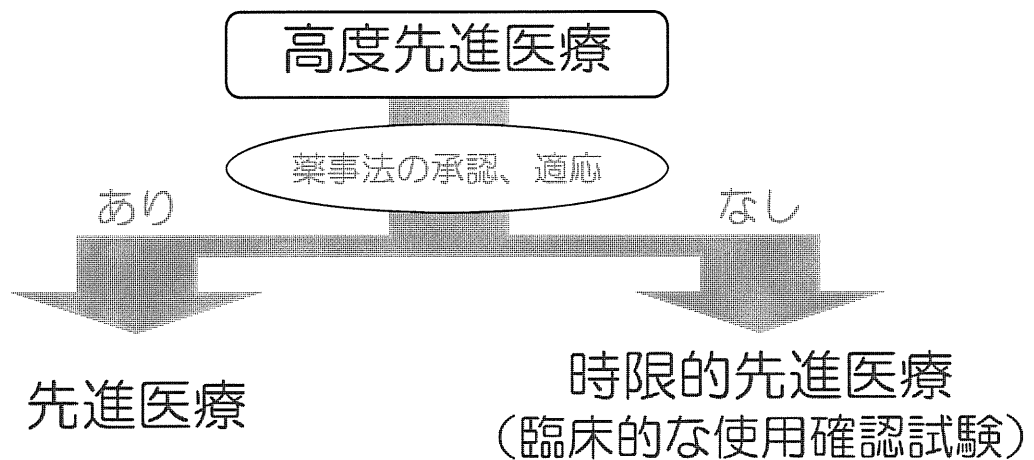
### 2. 倫理的妥当性の観点

- ① 事前に、万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。
- ② 厚生労働省が試験実施中に事前の通告なく実施中のプロトコル、症例記録の確認、臨床研究倫理指針の適合状況の確認等のために、調査に立ち入る場合にそれを受け入れること

### 3. その他

「臨床試験推進研究事業」（厚生労働科学研究費）その他の公的研究費による支援を得ている（又は、その見込みである）又は、応募中である場合はその旨を示すこと。

14



15

## 平成19年12月 経済財政諮問会議 資料抜粋

### 1. 「臨床的な使用確認試験」

従来の高度先進医療のうち、薬事法の承認が得られていない医薬品・医療機器の使用方法を伴うもの

- ・今年度限りで保険診療との併用が終了
- 「臨床的な使用確認試験」の枠組みを設け、一定のルールの下に、医療機関ごとに来年度以降も保険診療との併用を認める方向で検討。  
(「臨床的な使用確認試験」に関する検討会において議論。今年度中に結論)

➡ 他の同様の技術についても、一定のルールの下で医療機関ごとに、保険との併用を認めていくことについて、今後検討

### 2. 新薬・医療機器の承認のさらなる迅速化

- 国内で未承認又は適応外の医療機器について、我が国の医療ニーズの高いものを選定し治験につなげるための検討会を今後も着実に実施。



## 高度医療評価制度(第3項先進医療)の誕生

さりげなく Translational Gap Filling<sup>16</sup>



# 高度医療評価制度の概要

## —Translational Gap Fillingを目指して—

1

### 目的

医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認等を得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る。

### 対象となる医療技術

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用（いわゆる適応外使用）を伴う医療技術

2

優れた臨床研究の費用を、保険併用（正確には「療養費」との併用）で行える制度として、従来から存在する「先進医療制度」の一部だが、その目的（こころ）は似て非なるもの

第2項先進医療：

保険未収載の「技術」を評価する。

第3項先進医療（高度医療）：

薬事未承認（かつ保険未収載）の「物」を評価する。

適切な要件の下で保険併用を可能にし科学的評価が可能なデータの収集を迅速化  
→ 治験・薬事申請及び保険適用等に繋げ、有用な医療技術の普及を迅速化。

3

優れた臨床研究の費用を、保険併用（正確には「療養費」との併用）で行える制度として、従来から存在する「先進医療制度」の一部ではあるが、その目的は似て非なるもの

第2項先進医療：

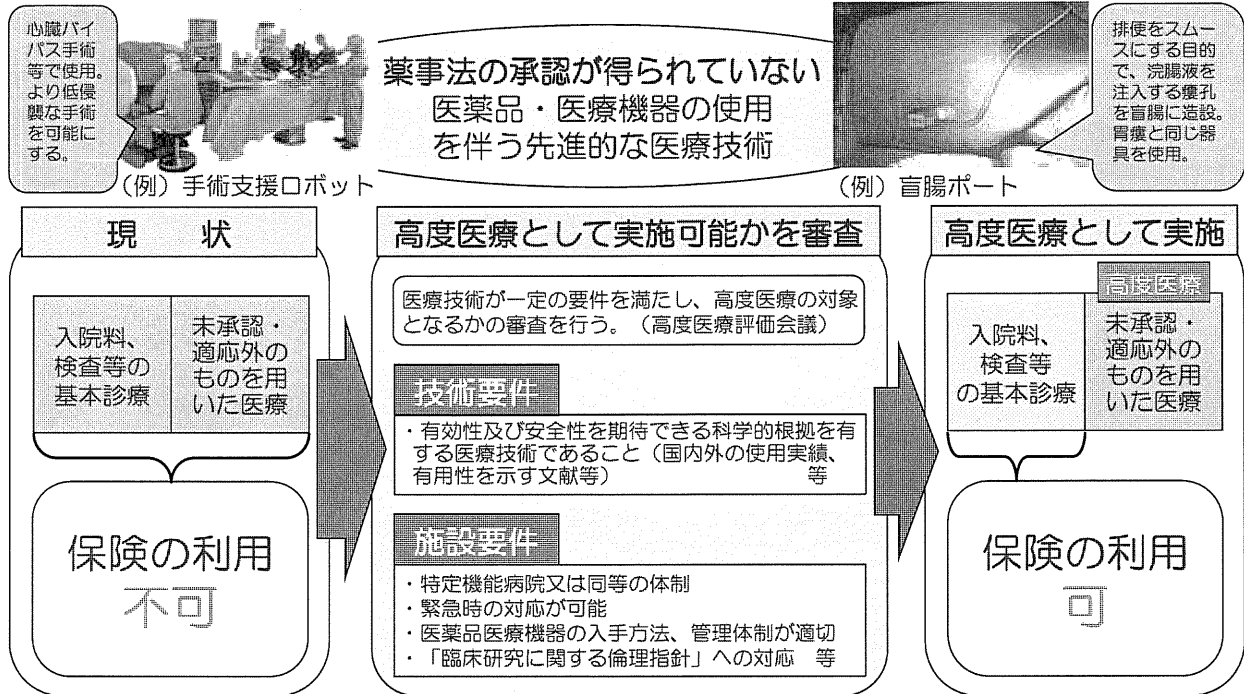
保険未収載の「技術」を評価する。

第3項先進医療（高度医療）：

薬事未承認（かつ保険未収載）の「物」を評価する。

「技術」と「物」を結ぶため  
臨床試験プロトコールが肝心！

4



※ 未承認の医薬品・医療機器の使用は、高度医療として認められた技術において用いる場合に限定

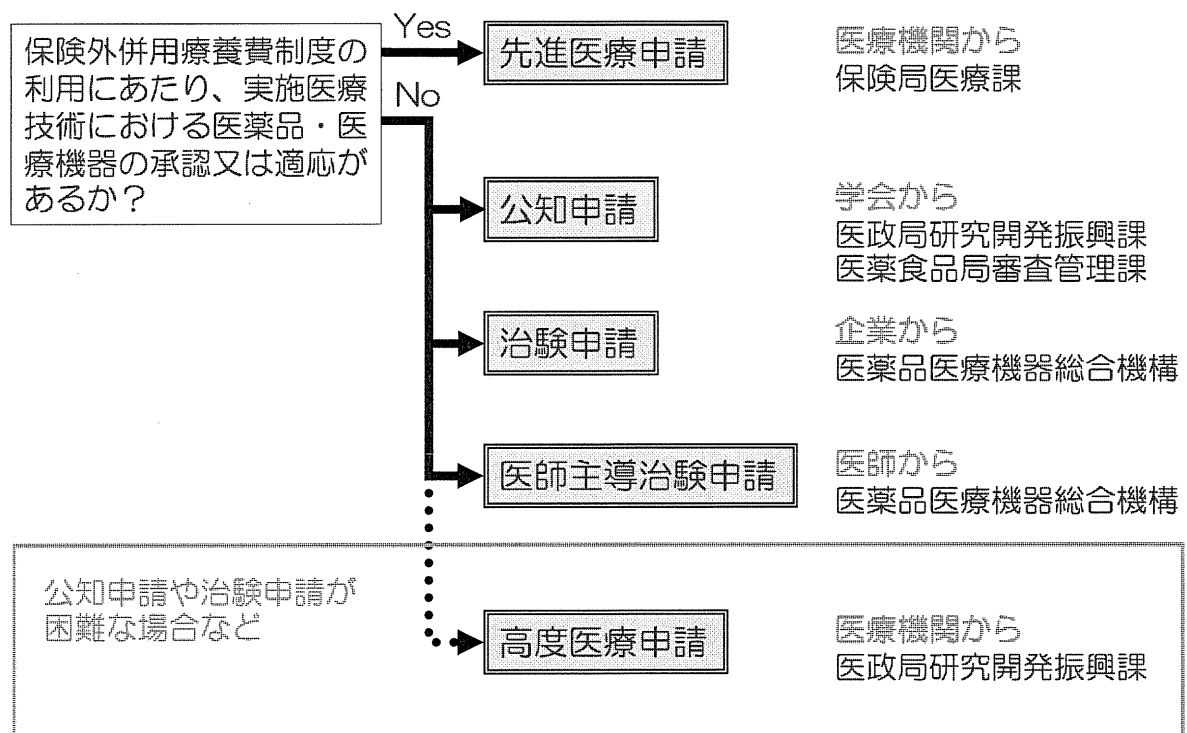
適切な要件の下で保険併用を可能にし科学的評価が可能なデータの収集を迅速化  
→ 治験・薬事申請及び保険適用等に繋げ、有用な医療技術の普及を迅速化。

医政局治験推進室 奥澤室長補佐(当時)より

先進医療		高度医療
先進医療の技術料に係る部分は全額患者負担	保険と保険外の範囲	高度医療の技術料に係る部分は全額患者負担
第2項先進医療	保険外療養の扱い	第3項先進医療
地方厚生局	提出先	厚生労働省医政局
先進医療専門家会議 (保険局)	審査機関	高度医療評価会議 (医政局)

先進医療		高度医療
技術ごとの要件 (医師、体制等)	技術要件	技術ごとの要件 (試験計画、試験記録の 確保体制等)
保険医療機関	施設要件	保険医療機関であって、 特定機能病院 又は 高度技術を実施できる病院
保険局医療課	照会先	医政局研究開発振興課

7



8



## 保険外併用療養

平成20年4月1日～

### 評価療養

高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきか否かの評価が必要な療養

- ・ 先進医療  
(「第3項先進医療」として高度医療を含む。)
- ・ 医薬品の治験に係る診療
- ・ 医療機器の治験に係る診療
- ・ 薬価基準収載前の承認医薬品の投与
- ・ 保険適用前の承認医療機器の使用
- ・ 薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用
- ・ 保険適用されている医療機器の適応外使用

### 選定療養

被保険者の選定に係る特別室その他の療養

- ・ 特別の療養環境の提供
- ・ 予約診察、時間外診察、前歯部の材料差額
- ・ 金属床総義歯
- ・ 200床以上の病院の未紹介患者の初診
- ・ 200床以上の病院の再診
- ・ 制限回数を超える医療行為
- ・ 180日を超える入院
- ・ 小児う蝕治療後の継続管理

## ① 事前相談

医政局研究開発振興課 高度医療技術専門官が窓口

## ② 実際の技術要件

- ・ 自験例でなくともPhase2程度(応相談)までのclinical trialデータが査読論文で発表されている(Case Report程度の報告では難しい)。
- ・ 5年以内をめどに、治験に入れる(製造メーカーとの事前相談も必要)。
- ・ 関係指針の遵守
- ・ 薬事法上の優遇があるわけではない(研究で用いる未承認医薬品・医療機器の提供様態については、流通規制担当部署である、医薬食品局監視指導・麻薬対策課との事前相談が必要)

# 高度医療 審査の実際

**高度医療 評価書 (審査 Ⅰ)**

評価委員 委員長 \_\_\_\_\_ 副委員長 \_\_\_\_\_ 評価委員 \_\_\_\_\_

高度医療の名称	
実施医療機関の名称	
医療技術の概要	

【実施体制の評価】 評価者 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	適 - 不適
2. 実施医療機関の体制	適 - 不適
3. 医療技術の有用性論	適 - 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【実施体制の評価】 評価者 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	適 - 不適
2. 実施医療機関の体制	適 - 不適
3. 医療技術の有用性論	適 - 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】 評価者 \_\_\_\_\_

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 - 不適
5. 補償内容	適 - 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【プラトロールの評価】 評価者 \_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 - 不適
7. 予測される安全性情報	適 - 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 - 不適
9. 治療計画の内容	適 - 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 - 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 - 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適 - 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 - 不適
14. 患者負担の内容	適 - 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適 - 不適
16. 個人情報保護の方法	適 - 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【総評】 (主要面の差が顕著な場合は) \_\_\_\_\_

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	11件	予定試験期間	11ヶ月	11ヶ月
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
コメント欄：(「不適」とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				

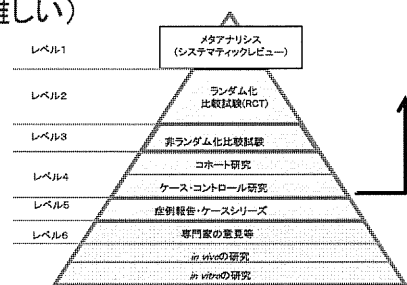
# 高度医療 審査のポイント

1. 実施責任医師等の体制
2. 実施医療機関の体制
3. 医療技術の有用性等
4. 同意に係る手続き、同意文書
5. 補償内容
6. 期待される適応症、効能及び効果
7. 予測される安全性情報
8. 被験者の適格基準及び選定方法
9. 治療計画の内容
10. 有効性及び安全性の評価方法
11. モニタリング体制及び実施方法
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法
14. 患者負担の内容
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
16. 個人情報保護の方法

## 高度医療 審査のポイント(私見)

### 実施体制の評価

- 実施責任医師等の体制
  - 責任医師は、当該高度医療にかかる医療技術を実施した経験を有する。  
(組織移植での術者・助手としての経験症例数など)
- 実施医療機関の体制
  - 実施医療機関は、当該技術を実施した、あるいは実施可能な体制(設備含む)を有する。(ex. 細胞を用いる技術におけるCPCなど)
- 医療技術の有用性
  - PhaseII 程度(応相談)までのclinical trialデータが査読論文で発表されている  
(Case Series/Report程度の報告では難しい)
  - 5年以内をめどに、治験に入れる  
(製造メーカーとの事前相談要)。



13

## 高度医療 審査のポイント(私見)

### 倫理にかかる論点

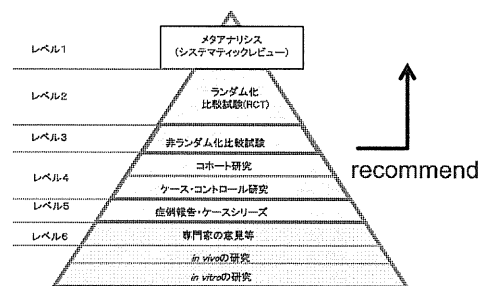
- 同意に係る手続き、同意文書
  - わかりやすい記述か。過度な期待を持たせていないか。
- 補償内容
  - 事前に、万が一不幸な転帰となった場合の責任と補償の内容、治療の内容、合併症や副作用の可能性及び費用等について患者やその家族に説明し文書により同意を得ること。

14

## 高度医療 審査のポイント(私見)

### プロトコルの評価

- 期待される適応症、効能及び効果
- 予測される安全性情報
- 被験者の適格基準及び選定方法
- 治療計画の内容
- 有効性及び安全性の評価方法
  - 有効性、安全性が客観的に確認できることが期待できる試験計画・プロトコルであること
- モニタリング体制及び実施方法
  - データマネジメント体制があり、臨床データの信頼性が確保されている
  - 多施設共同研究の場合は多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されている
- 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法
- 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法
- 患者負担の内容
- 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 個人情報保護の方法



15

### 高度医療プロトコル作成前に議論すること

- 責任の所在
  - 誰が主任研究者なのか
- 臨床的仮説の設定
  - 研究で何か検証されるべきか
- 研究デザイン
  - どのようになされるか
- 有害事象・有効性モニタリング
  - 研究進捗状況をどう評価するか
- 臨床・生物統計解析
  - 最終的なデータをどのように解析するか

16

## 高度医療プロトコール作成前に議論すること

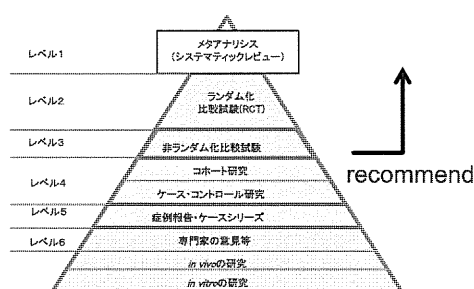
- 書類作成の実務的事項  
担当者・事務局の設置
- 研究デザイン  
研究目的への適合性(エンドポイントの設定)  
科学的側面(エビデンスのピラミッド)  
倫理的側面(患者ケア)
- 研究に関する責任  
法令上の責任  
有害事象の報告に関する責任  
実施における責任体制

17

## 高度医療 審査のポイント(私見)

### プロトコールの評価

- 期待される適応症、効能及び効果
- 予測される安全性情報
- 被験者の適格基準及び選定方法
- 治療計画の内容
- 有効性及び安全性の評価方法  
○有効性、安全性が客観的に確認できることが期待できる試験計画・プロトコールであること
- モニタリング体制及び実施方法  
○データマネジメント体制があり、臨床データの信頼性が確保されている  
○多施設共同研究の場合は多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されている
- 被験者等 **品質の高い臨床研究(高度医療)により、**
- 試験に係 **一般医療へ**
- 患者負担の内容
- 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 個人情報保護の方法



18

# 厚生労働省伝達性海綿状脳症調査会 検討結果を踏まえた 医薬品等のBSEリスク評価の考え方について

## BSEリスク評価の基本的な考え方

平成15年7月8日伝達性海綿状脳症調査会  
「カナダでのBSE発生の確認を踏まえた医薬品等のBSEリスク評価の考え方について」より

- (1) BSEのリスク評価においては、ウシ等由来原料の原産国の地理的なリスク及び原材料部位のTSE感染性に関するリスクを基本に、予防的な原則にたって、これまでもBSE対策を進めてきたところである。
- (2) また、平成13年10月(日本でのBSE発生時)からは、EUの医薬品評価の指針を参考に、発生国(英国・ポルトガル等の高発生率の国を除く。)であってもいわゆる「Closed herd」(感染動物から隔離された動物群)であることが証明できる場合においては、個別に評価し、発生国であっても当該動物群に由来する原材料の使用を認めているところである。
- (3) さらに、平成12年12月に使用を禁止したリスクの高い部位及び欧州産等発生国の原材料を使用した医薬品等について平成13年10月に自主的な回収を指導した際に、効率的・効果的な回収作業を行わせるために、回収対象となった製品群に対して定量的なリスク評価を試みたところである。
- (4) 世界中の様々な国を原産国とする原材料を使用するという医薬品等の特徴からみて原材料全般に関するリスク管理の水準を一定以上に保つためにも、原材料の部位及び原産国によるBSE対策を原則としながら、これまでのBSEに関するリスクに対する対応を踏まえて、BSEのリスクの評価をその製品の特徴に応じてより綿密に行い、製品に関する保健衛生上のリスクを回避することを検討するものである。
- (5) 以下は、製品のBSEに関するリスク評価において、(1)「原材料原産国の地理的なリスク及び部位のリスク」を基本とし、(2)「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク」の評価を加え、また、(3) リスクの少ない原材料を入手するための管理に係る担保措置を講ずるかという考え方に立ったものである。

# 医薬品等の原材料における 地理的リスク及び部位のリスク

これまで、ウシ等の原産国及び使用部位に基づく、医薬品等の原材料等の使用規制を行ってきたところであり、その場合の原材料に係るリスクの評価については次に示すように定量的なモデルにより理論的に評価してきたものである。

表1 原産国、使用部位によるリスク

		リスク値について(単位Log)		
(1)臓器部位のリスク	リスクの高い部位	リスクの低い部位 (危険部位混入リスクを勘案した値)	部位の希釈・処理等要因 ※1	
	7	3		-x
(2)BSEの発生リスク	発生国+リスク不明国(発生国等)	低リスク国	管理された動物群を使用 ※2	
	-4	-6		-6

(1) リスクの高い部位は、マウス脳内に投与した感染動物の脳1gあたりの感染単位(タイター)数である $10^7$ のID50値を+7としている。また、リスクの低い部位は、採取過程でのリスクの高い部位の混入のリスクを0.01% (FDA報告書から引用)と見積もった場合の数値

(2) 発生国のリスクは、100/100万頭という高い発生率の国の発生率として最大限見積もったリスク、低リスク国は、1/100万頭という発生率の低い国の発生率として最大限見積もったリスクである。

※1 「2 製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク」において述べる部分

※2 「4 リスクの評価の担保について」の(2)に述べる管理された動物群の場合としては低リスク国と同程度と仮定)

## 製品の製造過程の 処理、使用方法によるリスク

原材料を使用して、医薬品等の原料を製造する工程、製品化する工程での処理についても、BSEのリスク評価の点から定量的に検討がなされる必要があり、これまでの不活化処理におけるプリオンの感染単位の減少試験の成績等から評価を行うものである。

表3 製品の製造過程での処理によるリスク(製品1gあたり)

		リスクのクリアランス値について(単位Log)						
(1) 製品の製造工程中での希釈等の効果(希釈係数)	(1)細胞培養工程(血清)	(2)原料プールの製剤化	(3)アフィニティークロマトでの使用	(4)工程の最終プロセスでの安定剤	(5)細菌等の培養工程での使用(血清)	(6)マスターセルバンクでの使用	(7)マスターシードでの使用	
	2	1	-2	-3	-3	-4	-6	
(2) 不活化除去処理によるリスク減少	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	

(1)製造プロセスでの原料の希釈係数(タイター数換算)についての概算値

1) 遺伝子組換え細胞培養工程から、例えば、5,000単位(本)製造するために、本培養において最大500,000gの血清が使用され、これらが製造工程中で消滅しないと仮定して、希釈割合(濃縮)は、 $10^2$ (Log 2)となる(仮想な遺伝子組換え工程であり、実際には理論的に濃縮されるものは少ない。)。通常は細胞培養の工程において異常プリオンタンパクは増殖しないと考えられている。

2) 製剤100,000単位を製造するために、動物臓器抽出物等原料1,000,000gが使用されるとして、希釈係数は、最大10倍程度の濃縮となる( $10^1$ )。

3) 遺伝子組換え成分の精製等にイムノアフィニティークラムを使用する場合、モノクローナル抗体を製造する際に100,000g相当の血清が使用され、これらが抗体作成工程で消滅しないと仮定して、それがすべて最終製品に含有されると仮定した場合の希釈(濃縮)割合は、10,000単位製造される場合、 $10^1$ 程度となる。途中にイオンクロマトによる精製を標準的に仮定すると、 $10^3$ 程度のクリアランスとして、希釈係数は $10^{-2}$ と仮定。

4) 注射剤等の安定剤で使用する場合の標準的な安定剤の量は、mg単位であることから、希釈係数は概ね $10^{-3}$ である。

# 製品の製造過程の 処理、使用方法によるリスク

5) 細菌培養における希釈例 (希釈係数 $10^{-3}$ 程度と試算。)

① 肉エキスの場合、ワクチン1,000,000単位製造するために、1000g使用されるとして、希釈係数は $10^{-3}$ (単位数、使用血清量・肉エキス量は等のデータはFDA公表資料より)

② 抗生物質の製造においては、1,000,000単位製造するために、ペプトン培地等を約20g使用されるとして、希釈係数は $10^{-5}$ 。

③ ウイルス性のワクチンの細胞培養で使用される血清は、100,000単位製造するために、最大100,000g使用されるとして、希釈係数は $10^{-2}$ ~100となるが、そこから、最終製品での血清濃度として0.0001%(生物学的製剤基準)まで希釈されるため、希釈係数は $10^{-6}$ 程度。

6) 培養細胞のマスターセルバンクにおける血清の使用量は、おおよそ100mLとして、それが200本程度に分注されワーキングセルバンクを形成し、そこから製造される製品が5,000~500,000単位程度とすると、製剤までに至る希釈係数は、 $10^{-4}$ 程度となる。

7) ワクチンのマスターシードに血清を用いる場合は、標準的なワクチン製造プロセスにおいて、500,000単位製造するために、4g使用されるとして、希釈係数は、 $10^{-6}$ 。(データはFDA公表資料より)

(2) 熱処理・アルカリ処理により、減ずるID50のタイター値を原料・製品毎のケースに応じて数値化する。

表4 製品の使用方法等によるリスク(製品1gあたり)

(3) 投与経路によるリスク	リスクのリダクションについて(単位Log)			
	注射血管内	注射	経口	外皮
	-1	-2	-5	-6
(4) 使用期間及び使用量	長期使用(1ロットを3ヶ月以上)	短期使用(1ロットを1週間程度)	適時使用(数日程度)	
	2	1	0	

(3) ドイツ医薬品庁のリスク推定係数を利用(経皮のデータについては、実測値はない。)

(4) 使用期間が3ヶ月以上となる場合に、90日間の繰り返し使用を行うことにより、約2Log分の量的な蓄積となること、一週間程度であれば、約1Log分。

# 細胞製剤製造工程でFCSを用いる場合の リスク評価

(1) 臓器部位のリスク	リスク値について(単位Log)		
	リスクの高い部位	リスクの低い部位 (危険部位混入リスクを勘案した値)	部位の希釈・処理等要因 ※1
	7	3	-x
(2) BSEの発生リスク	発生国+リスク不明国(発生国等)	低リスク国	管理された動物群を使用 ※2
	-4	-6	-6

(1) 製品の製造工程中での希釈等の効果(希釈係数)	リスクのクリアランス値について(単位Log)							
	(1)細胞培養工程(血清)	(2)原料プー ルからの製 剤化	(3)アフィニ ティークロマ トでの使用	(4)工程の 最終プロセ スでの安定 剤	(5)細菌等 の培養工程 等での使用 (血清)	(6)マスター セルバンク での使用	(7)マスター シードでの 使用	
	0	2	1	2	3	3	4	6
(2) 不活化除去処理によるリスク減少	処理の度合によるID50の低下							
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	

(3) 投与経路によるリスク	リスクのリダクションについて(単位Log)			
	注射血管内	注射	経口	外皮
	-1	-2	-5	-6
(4) 使用期間及び使用量	長期使用(1ロットを3ヶ月以上)	短期使用(1ロットを1週間程度)	適時使用(数日程度)	
	2	1	0	

= (Log) 3-6+0+0-2+0= -4    1人用で100mLのFCS使用(Max +2?) → リスクは (Log) -2



# 我々の細胞製剤の相対的なリスク

1人用で100mLのFCS使用 → リスクは (Log) -1

リスクの起点	国及び部位の組合わせ	Log ID50	相対リスク
	感染牛のリスクの高い部位	7	1
	感染牛のリスクの低い部位	3	1/1万
レベル1	発生国等 + リスクの高い部位	3	1/1万
レベル2	低リスク国 + リスクの高い部位	1	1/100万
レベル3	発生国等 + リスクの低い部位	-1	1/1億
レベル4	低リスク国 + リスクの低い部位	-3未満	1/∞

医薬品に求められる水準

## リスク係数 -1とはどの程度？

米国産牛乳を毎日1L飲んだら

	リスク値について(単位Log)	米国農務省は 自国は清浄国と主張
(1) 臓器部位のリスク	リスクの高い部位: 7 リスクの低い部位: 3 (危険部位混入リスクを勘案した)	希釈・処理等要因 ※1
(2) BSEの発生リスク	発生国 + リスク不明国(発生国等): -4 低リスク国: -6	管理された動物群を使用 ※2

	リスクのクリアランス値について(単位Log)							
(1) 製品の製造工程中での希釈等の効果(希釈係数)	(1)細胞培養工程(血清)	(2)原料ブーからの製剤化	(3)アフィニティでの使用	(4)工程の最終プロセスでの安定剤	(5)細菌等の培養工程での使用(血清)	(6)マスターセルバンクでの使用	(7)マスターシードでの使用	
(2) 不活化除去処理によるリスク減少	0	2	1	2	3	3	4	6
	0		-1	-2	-3	-4	-5	-6

	リスクのリダクションについて(単位Log)			
(3) 投与経路によるリスク	注射血管内	注射	経口	外皮
	-1	-2	-5	-6
(4) 使用期間及び使用量	長期使用(1ロットを3ヶ月以上)	短期使用(1ロットを1週間程度)	適時使用(数日程度)	
	2	1	0	

$$= (\text{Log}) 3 - 4 + 0 - 5 + 2 = -4 \quad 1000\text{mLの牛乳 リスク係数} + 3 \rightarrow \text{リスクは (Log) } -1$$

清浄国牛乳: リスクは -3

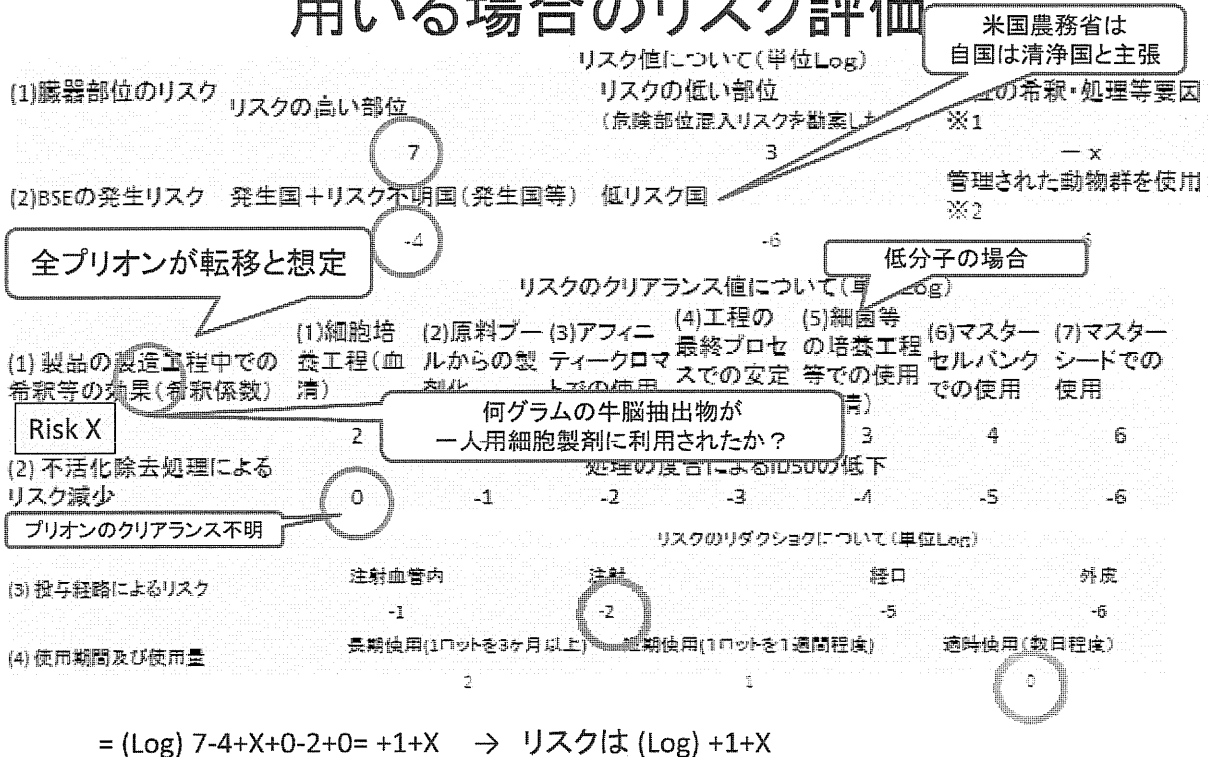
# 米国産牛乳を毎日1L飲用の相対的なリスク

1000mLの牛乳 リスク係数+3 → リスクは (Log) -1

リスクの起点	国及び部位の組合わせ	Log ID50	相対リスク
	感染牛のリスクの高い部位	7	1
	感染牛のリスクの低い部位	3	1/1万
レベル1	発生国等 +リスクの高い部位	3	1/1万
レベル2	低リスク国+リスクの高い部位	1	1/100万
レベル3	発生国等 +リスクの低い部位	-1	1/1億
レベル4	低リスク国+リスクの低い部位	-3未満	1/∞

医薬品に求められる水準

# 細胞製剤製造工程で旧コラゲナーゼを用いる場合のリスク評価



## 細胞製剤製造工程で旧コラゲナーゼを用いる場合の相対的なリスク評価

	国及び部位の組合わせ	Log ID50	相対リスク
リスクの起点	感染牛のリスクの高い部位	7	1
	感染牛のリスクの低い部位	3	1/1万
レベル1	発生国等 + リスクの高い部位	3	1/1万
レベル2	低リスク国 + リスクの高い部位	1	1/100万
レベル3	発生国等 + リスクの低い部位	-1	1/1億
レベル4	低リスク国 + リスクの低い部位	-3未満	1/∞

リスクは (Log) +1+X

医薬品に求められる水準

## 再生医療 —法的「同意」の観点から

外形的に同意とは法律行為(契約)である

これまでの「同意書」が法的に有効か?という疑問  
←臨床研究関連指針での同意の法的位置づけは曖昧  
←ヘルシンキ宣言は我が国法体系に明示されず  
(GCP省令に記載あり)

法的には

刑事法上の同意

民事法上の同意

→この観点からの議論は再生PJでは皆無

対訴訟ではpracticalではなく、使いにくかった。

まずは、これらを満たす同意書がほしい