

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で通った 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。

## 2. 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」規制を受ける。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図られた。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置かれた、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受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、薬事承認に向け治験届、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、との議論から行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ったが、現在では確認申請は遺伝子治療を除いて廃止され、薬事戦略相談制度に引き継がれている。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<sup>4)</sup>と

別添 2 の再改定通知（平成 24 年薬食発 0907 第 2～6 号通知）<sup>5)</sup> は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 24 年薬食発 0907 第 2～6 号通知は、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いる。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ところであるが、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のであれば、*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しデータ収集を行う必要がある。

## 3. 先進医療 B

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」制度を拡充するかたちで、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（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）<sup>6)</sup>。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得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置いている。

次いで平成 23 年、中医協において、先進医療専門家会議と高度医療評価会議の一本化等が議論、了承された。そこで、第 2 項先進医療と第 3 項先進医療（高度医療評価制度）の分類から、先進医療 A と先進医療 B の分類へと変更が加えられ、先進医療会議にて審議が一本化されることとなった<sup>7)</sup>。先進医療 B は、従前の第 3 項先進医療（高度医療評価制度）に加え、未承認の医薬品若しくは医療機器の使用または医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの、が加わったものである。資料提出窓口は医政局研究開発振興課に一本化され、審議にあたって外部機関における評価の実施が可能となっている。加えて、薬事法の対象とならない再生医療、細胞医療等の技術についても、社会的妥当性等に留意しつつ、保険収載の必要性が検討されることとなった。

## II. 先端的医療の一般医療化に向けての 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向けた 2 つのトラック (path) での法令面での課題について述べる。

### 1. 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・有効性が認められ得ると評価されれば、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ルの部分のみ検証を行って先進医療 B 制度を活用するか、あるいは論文など公知文献を活用する医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<sup>8)</sup>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。

### 2. 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持たせる目的で、組織移植コーディネーター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、これは回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、特に薬事法規制を受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。

膝島移植のように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、膝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ル確立に向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ルの部分のみ検証を行い、先進医療Bを活用するか、あるいは適用外使用であっては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『適応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）<sup>3)</sup>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。

### 3. 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受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向け進むべき path が異なる。前述の、医療の保険医療化

に向けた2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」としてとら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。

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は、あくまでも医師が行うこととなっているため、法令に特記されていない限り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は医師が自ら赴いてこれを行うことが原則となっている。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いない。平成23年11月末現在、超党派議員連盟による『再生医療推進法(案)』の議員立法の動向があり、注視すべきである。

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 contracting manufacturing organization (CMO) 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、制度を涉猟の上、適切な方法論を検討されたい。

### おわりに

本稿では、再生医療の出口としての医療制度について議論した。医療に対する国民の想いも念頭に置き、これら医療の保険医療化を目指していただきたい。

### 文 献

- 1) 厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）。  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>)
- 2) 厚生労働省：遺伝子治療の関する指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号）。  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/identshi/0504sisin.html>)
- 3) 厚生労働省：ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）。  
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>)
- 4) 厚生労働省：平成12年10月16日付け医薬発第1314号通知別添1。  
([www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/2000/001226-1314/001226-1314.html](http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/2000/001226-1314/001226-1314.html))
- 5) 別添2の再改定通知（平成24年薬食発0907第2～6号通知）。  
([http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/pdf/auto\\_soma\\_report.pdf#search=%E5%B9%B3%E6%88%9024%E5%B9%B4%E8%96%AC%E9%A3%9F%E7%99%BA0907%E7%AC%AC2](http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/pdf/auto_soma_report.pdf#search=%E5%B9%B3%E6%88%9024%E5%B9%B4%E8%96%AC%E9%A3%9F%E7%99%BA0907%E7%AC%AC2))
- 6) 厚生労働省：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。  
([www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html](http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html))
- 7) 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出の取扱いについて」。平成24年7月31日 医政局発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号通知。  
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200002gttd-att/2r985200002gtwx.pdf>)
- 8) 平成11年2月1日付「適応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）適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて。  
([www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf))

\*

\*

\*

\*

\*

