

## Annex 4 – Glossary

Term	Definition
AHSN	Academic Health Science Network
Allogeneic	Where donor and recipient are different individuals
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
Autologous	Where donor and recipient are the same individual
Biological Medicinal Product or Biologic	A product where the active substance is made by or extracted from a biological source rather than synthesised chemically
Biomedical engineering	The application of engineering principles and design concepts to medicine and biology for healthcare purposes (e.g. diagnostic or therapeutic)
Blood establishments	Any agency, body or organisation that is responsible for any aspect of collection and testing of human blood or blood components
BRC	Biological Records Centre
Cell History File	A file documenting the development of a cellular product, and ensuring that consent remains valid at all stages of the process: <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326823/Cellular_Therapy.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326823/Cellular_Therapy.pdf</a>
Cell therapies	Therapy in which cells are administered to the body to the benefit of the recipient
Cell Therapy Catapult	The Cell Therapy Catapult is part of a family of Catapults which are not-for-profit, independent centres which connect businesses with the UK's research and academic communities. Each Catapult specialises in a different area of technology but they all offer innovative facilities and expertise to enable businesses and researchers to collaboratively solve key problems and develop new products and services on a commercial scale. The Cell Therapy Catapult was established in 2012 as a Centre of Excellence in innovation, with the core purpose of building a world-leading cell therapy industry in the UK. Supported by Innovate UK, its mission is to drive the growth of the industry by helping cell therapy organisations across the world to translate early stage research into commercially viable and investable therapies
Cell Therapy Catapult's Seamless Freight Initiative	Supply chain initiative for cell therapies

Term	Definition
Combined Advanced Therapy Medicinal Product (Combined ATMP)	Product that incorporates one or more medical devices or one or more active implantable medical devices and either its cellular or tissue part contains viable cells or tissues, or its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues is liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to
CRG	Clinical Reference Group
Cryoprotectant	Agent used to protect cells, tissues and organs from damage that can occur during cooling and storing at very low temperatures
Defra	Department for Environment, Food and Rural Affairs
EUBD	European Union Blood Directive
EUTCD	European Union Tissue and Cells Directives
Gene therapy	Deliberate manipulation of genetic material into cells for therapeutic purpose
GMO	Genetically modified organism
Haematopoietic stem cell	Stem cell that gives rise to all red and white blood cells and platelets
HRA	Health Research Authority
HSE	Health and Safety Executive
HTA	Human Tissue Authority
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Ministerial Medical Technology Strategy Group	The MMTSG brings together government and the medical technologies and diagnostics industry to promote a strong and profitable UK-based medical technologies and diagnostics sector
NHSBT	NHS Blood and Transplant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
Regenerative medicine	Process of replacing or regenerating human cells, tissues or organs to restore or establish normal function
Somatic cell therapy	Fully differentiated cell from an adult body or foetus
Tissue engineering	Use of a combination of cells, engineering, materials and methods to manufacture ex vivo living tissues and organs that can be implanted to improve or replace biological functions
Viral vector	Vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, of the parental virus genes



# 我が国の潜在的可能性に基づく構築：英国が再生医療に向けて歩むべき道筋

再生医療エキスパートグループからの報告

# 目次

1	序文	1
2	緒言	2
3	エグゼクティブサマリー	3
4	開発	7
4.1	緒言	7
4.2	臨床試験 - 承認プロセス、インフラストラクチャーおよび資金調達	7
4.3	ライセンス供与	9
4.4	規制	11
4.5	トレーサビリティと細胞履歴ファイル (Cell History File)	12
5	評価および NHS での導入	13
5.1	緒言	13
5.2	評価	13
5.3	コミッショニング	14
5.4	助言とガイダンス	15
6	主流の NHS サービスに再生医療を組み入れる	16
6.1	緒言	16
6.2	治療の開発と提供	16
6.3	製造	17
6.4	調達、操作、貯蔵および流通	18
6.5	NHS スタッフのトレーニングと継続的な専門能力開発	19
6.6	患者と製品データ	19
7	今後の展望と残された課題	20
	<b>Annex 1- 再生医療エキスパートグループからの勧告</b>	<b>21</b>
	<b>Annex 2- 再生医療エキスパートグループの構成メンバーおよび付託条項</b>	<b>24</b>
	<b>Annex 3- サブグループの構成メンバー</b>	<b>26</b>
	<b>Annex 4- 用語集</b>	<b>28</b>

# 1 序文

英国貴族院・科学技術委員会 (House of Lords Science and Technology Committee) は再生医療に関する報告書のなかで、「先端医療 (advanced therapies)」は「正常機能の回復または確立を目的としてヒト細胞、組織または器官を置換または再生する手段であり、このなかには細胞治療、組織工学、遺伝子治療および医用生体工学技術に加え、医薬品、生物製剤および医療機器を用いる従来式の治療などが含まれる」と記述している。生きた細胞に基づく治療は、トランスレーションおよび商業化という点で独自の課題があるため、本報告書は主として細胞治療に焦点を当てており、特に再生医療における役割に重点を置いた。

再生医療では、21世紀の最先端治療技術を活用することになる。裏づけとなる科学 (supporting science) の急速な進歩により、増加し続ける診療分野での応用が見込めると考えられる。英国はすでにリサーチカウンシルズ (Research Councils)、国立健康研究所 (National Institute for Health Research) のほか、特に NIHR、バイオメディカルリサーチセンター (BRC) およびバイオメディカルリサーチユニット (BRU) からの支援を通じて、再生医療にかなり投資している。

ライフサイエンス部門の新たな他の多くのテクノロジーと同様に、英国はこの領域においてグローバルリーダーとなり、教育、臨床および産業面でのインフラストラクチャー整備を実現させるという機会を手に入れている。さらに、NHS がこれらの新しいテクノロジーの早期開発、採用および普及を支援する環境づくりのパートナーであることは一目瞭然である。

本報告書の主な目的は、そのために実行しなければならない内容について勧告することである。このなかには、適切かつ合理化された規制を保証し、全ステークホルダーの共通目的を反映しながら教育、商業およびヘルスケアデリバリー部門の専門知識を最大限に活用できる製品開発アプローチを確保し、すでに英国で実施されている優れた取り組みに基づいて患者へのデリバリーモデルを構築することが含まれる。エキスパートグループの構成メンバーは、本報告書がこのエキサイティングな科学の応用という第一線に英国を位置づけるための道標となることを期待している。

エキスパートグループならびに 3 つのサブグループの構成メンバーによる大いなる貢献に対して、感謝の意を表したい。とりわけ、サブグループの座長職を務めてくださった Mr Keith Thompson (規制およびライセンス供与 [Regulation and Licensing] サブグループ)、Dr Nick Crabb および Ahmed Syed (評価およびコミッショニング [Evaluation and Commissioning] サブグループ) および Professor Chris Mason (デリバリー [Delivery] サブグループ) の諸氏に心から感謝を申し上げたい。最後に、英国保健省 (Department of Health) および他の政府機関職員のきめ細かい支援とタイムリーかつ専門的な貢献に対し、この場を借りてエキスパートグループからお礼を申し上げる。



**Sir Michael Rawlins**

再生医療エキスパートグループ座長

2014年12月

## 2 緒言

2013年7月に、英国貴族院・科学技術委員会は再生医療調査報告書を発行した。これにより、再生医療エキスパート・ワーキング・グループを設置してNHS再生医療デリバリーのための準備戦略と実行計画を策定し、2014年12月までに保健大臣（Secretary of State for Health）に折り返し報告することとなった。報告書に対する合同回答のなかで、英国政府を代表して保健省およびビジネス・イノベーション・職業技能省（Department for Business, Innovation and Skills）はこの提言に同意し、再生医療エキスパートグループ（以下、「エキスパートグループ」と記載）が招集され、英国4カ国それぞれの代表者を含めた英国全域から構成メンバーを選出した。再生医療エキスパートグループには、貴族院の質問に対する政府回答の進捗度をモニタリングするとともに、他のステークホルダーと連携を図りながらNHSに再生医療を組み入れるための戦略を策定し、実行計画を提供するという権限が付託された。

本報告書は、エキスパートグループが実行した取り組みの集大成である。この報告書は、英国における再生医療の成長を支援するために達成しなければならない進展に関する最新情報を提供し、NHS加入患者および英国経済にベネフィットを提供し、実行すべき必要性の高い内容について勧告を提供するものである。明確に記載されているとおり、本報告書は臨床試験に基づく製品開発経路からコミショニング、さらにNHSでのルーチンの使用まで扱っている。

「再生医療」という用語は、正常機能の回復または確立を目的としてヒト細胞、組織または器官を置換または再生する手段を指す。この用語には、細胞ベースの治療、組織工学および遺伝子治療などが含まれる。実際のところ、この用語の適用範囲は、生命を脅かす血液疾患の治療を目的とした造血幹細胞移植などの確立された治療法から、たとえば損傷ないし喪失した組織の修復や置換を目的とする細胞の利用など、新たに出現したテクノロジーにまで及ぶ可能性がある。

細胞ベースの治療という幅広い領域で急速な進展が得られており、本報告書は主に再生医療におけるその利用に焦点を当てているが、医学という広範な領域に対して細胞治療がもつ潜在的可能性を実現させるという機会を獲得するべきである。

再生医療は将来の医学という点で重要視されるであろう - 疾患の治療方法に変革をもたらし、多大な経済貢献を果たすと考えられる。

再生医療によってもたらされるのが経済的利益である。環境を適正にすることができれば、新たなイノベーションのエコシステム（生態系）が英国の健全でロバストな再生医療産業の成長を支援できると考えられる。現在、投資が注目されている。英国細胞治療製造センター（Cell Therapy Manufacturing Centre）は、オープンイノベーション拠点であるスティーブネッジ・バイオサイエンス・カタリスト（Stevenage Bioscience Catalyst）に本拠地を置き、細胞治療や遺伝子治療を含めた先端医療医薬品の後期臨床試験用および商用製品を製造することになっている。このほかにも、英国系企業に投資するための民間セクターを奨励し、2020年までに12億ポンドの民間セクター収益を生み出すことが期待されている。

とはいえ、英国経済にとってベネフィットを得るためには、国際市場で勝利を獲得する必要がある。これが、国家、欧州および国際レベルでの競争力を獲得し、協力関係を受け入れなければならない理由である。英国貿易投資総省（UK Trade and Investment）の最新データから、2012年の再生医療製品による歳入が10億ドルの台を越えていることがわかる。全世界の再生医療市場は、飛躍的な成長を遂げることが予測される。

特に明記されていない限り、本報告書は全英規模の見解を示しているが、英国を構成する各国のデリバリーシステムを反映しながらヘルスケアに再生医療を導入するためには、さまざまなアプローチが必要であることを承知している。

エキスパートグループによるエビデンスの収集と解析は、主に以下の項目を検討した3つのサブグループによって遂行された：a) 規制およびライセンス供与；b) 評価およびコミショニング；c) デリバリー。エキスパートグループの構成メンバーと付託条項および各サブグループの構成メンバーについては、本報告書のAnnexを参照されたい。

### 3 エグゼクティブサマリー

ほとんどのライフサイエンスがそうであるように、英国は再生医療の世界的リーダーとしての位置づけを強化し、それを足がかりに構築するという有利な立場に置かれている。英国には、産業基盤、優れた教育機関および必要な臨床的ノウハウが揃っている。また、我々は、白血病治療の進歩から新たな気管の再建や角膜損傷後の視力回復まで、成功がどのようなものかを把握している。これらの偉大なるサクセスストーリーは、熱心な人々が協力的に取り組めばどのようなことが達成可能なのかを示している。これらの取り組みの多くは、NHSによって支えられている。英国唯一の国民医療提供サービスであり、患者データへのアクセスが可能であり、ロジスティクスシステムが確立されているという点で、NHSの独特の位置づけはベネフィットであり、過小評価すべきでない。

アカデミックコミュニティおよび産業界の細胞治療開発者らはエキスパートグループに対し、現在の複合的かつ時に重複した規制関連の勧告システムを合理化すべきであると指摘した。そこで我々は、同分野における4つの規制機関（医療研究機構 [Health Research Authority : HRA]、ヒト組織管理局 [Human Tissue Authority : HTA]、ヒト受精・胚研究認可局 [Human Fertilisation and Embryology Authority : HFEA] および医学・ヘルスケア製品規制当局 [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : MHRA]）の発表に従い、MHRA イノベーション室（Innovation Office）が「ワンストップ・ショップ」サービスの窓口となり、再生医療にかかわる規制関連の問い合わせ全般に対するアクセスポイントを1つに絞るという声明を歓迎している。

ただし、再生医療の実践はグローバルな環境で行われる。多数の諸国のなかでも特に米国と日本は同分野で重要な役割を果たしており、我々は競合すると同時に協調しながら取り組む必要がある。欧州連合内部において、欧州医薬品庁（EMA）はほとんどの場合に欧州市場への単一窓口を提供している。この場合、MHRAの国際的地位は、英国がその影響力を保持する上で役立つほか、国際企業が欧州市場で足がかりを獲得し、できれば英国が欧州の本拠地となるための手段を提供する一助にもなる。これが、MHRAに対して本報告書を通じて以下の項目についてEU規模でコンセンサスを得るよう強く求めている理由である：

- EU組織および細胞に関する指令（EU Tissues and Cells Directive）に従って規制されている細胞治療と先端医療医薬品（Advanced Therapy Medicinal Products : ATMP）規則に従って医薬品として規制されている細胞治療（体細胞治療、組織工学製品、遺伝子治療製品および併用製品）との境界をまたぐ製品のカテゴリー分類にみられる加盟国間の差を排除する。この点については、EMAの先端治療委員会（Committee for Advanced Therapies : CAT）が調整し、その後すべての加盟国が採用した欧州分類方式を検討すべきである。
- 病院免除規定（Hospital Exemption Scheme）の適用に関する定義を「非定型（non-routine）」から「既承認製品を利用できない場合に、アンメット・クリニカル・ニーズを満たす」に変更する；認可された製品の利用が可能であり、同製品が患者の臨床ニーズを満たしている場合、未承認製品の使用は却下すべきである。
- ATMP規制を再検討する際に、品質および非臨床データ認定方式の適用範囲をあらゆるタイプの申請者にまで拡大する。
- 科学的助言に対する費用および現在継続している規制料金を手ごろな価格に設定できるようにするための費用に着目した費用構造の再検討。
- ケアデバイス先端部のリスクに基づくモデルおよび/または比較的シンプルな準備手順を開発するとともに、比較可能性を評価できるガイドラインを策定し、品質管理とバリデーション要件について詳述し、実用的なケーススタディを活用した解決策を提案する。

アプローチの標準化に際して実行すべき多くのニーズがあり、可能な限り規制負担を軽減する。これは臨床試験に関して特に重要となり、さらなる取り組みとして、承認取得、資金調達および患者募集をさらに効果的に行う必要がある。エキスパートグループは、規制担当者が現行のイニシアチブに基づいて体制を整備し、以下の項目についてさらに検討するよう提案している：

- 再生医療の規制関連「ワンストップ・ショップ」において環境・食糧・農村地域省（Department for Environment, Food and Rural Affairs : Defra）および健康安全局（Health and Safety Executive : HSE）の参画を通じて、研究者らが遺伝子組換えに関与する試験の分類と付帯要件に関する助言を利用できるようにする。
- 利用者が経験した情報に基づく初年度以降の「ワンストップ・ショップ」サービスの評価および必要不可欠な改善を図るために用いた知見の評価。
- 遺伝子治療製品、遺伝子組換え微生物および遺伝子組換え生物（genetically modified organism : GMO）を伴う臨床研究が必要な申請を現在の HRA 統合研究申請システム（Integrated Research Application System : IRAS）に組み込むことができるかどうかを探索する。
- Defra が他の EU 諸国に GMO 法案を適用する際のベストプラクティスを検討し、UK 要件が同等で釣り合いが取れていることを保証する。

本報告書が一貫して明示しているとおり、すでに準備が整っている事項に基づいて整備を進めるよう最大限努力すべきである。ただし、今後のさらなる手順として、プロセスの標準化および規制の合理化を進展し続ける再生医療の指針とする必要がある。組織および細胞の使用許可（Tissues and Cells licence）または血液事業者の許可（Blood Establishment Authorisation）に関して適切に規制された組織のネットワークがすでに存在することを前提とし、英国が EU 全体に一貫したアプローチを強く求め、ATMP 開発のための出発原料である血液成分の調達および強制検査に関して、組織・細胞使用許可または血液事業者許可を取得した組織を利用できるようにするというエキスパートグループ勧告を出したのは、このような理由に基づいている。

研究者には、「過剰な治療費」という検討事項をめぐる難題があり、これが臨床試験の実施において障壁となる可能性がある。エキスパートグループは、NHS イングランドおよび NIHR のほか、他の英国地域の当該組織が細胞治療試験にかかる過剰な治療費の資金調達について再検討するとともに、これらの費用を確保し、臨床試験やテクノロジー早期採用の妨げとならないようにするための機構を見出すよう強く推奨している。

NHS 加入患者が再生医療からベネフィットを得るためには、ロバストかつ有効な製品評価を実施し、コミッショニング決定事項について情報提供しなければならない。ヘルスケアにおける価値の高い再生医療の導入を迅速化し、これを普及させるには、国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence : NICE）ガイダンスが不可欠である。ただし、費用効用分析に基づいて NICE の評価方法を未だ長期的な真価が把握されていない製品に適用するのは困難であると考えられ、その理由として、短期試験から得られたエビデンスに基づく長期ベネフィットの推定には、不確定要素が内在するという点が挙げられる。

そのため、エキスパートグループは、NICE が再生医療製品の「模擬」テクノロジー評価の開始に同意したことを知り、喜ばしく感じている。我々は、評価の手法やプロセスに変更を加える必要があるかどうかの評価を視野に入れて、NICE がこれらの試験から得られた所見を検討するよう奨励している。

製品開発経路のすべての手順がそうであるように、評価およびコミッショニングも、明確かつ最新式で利用しやすい助言やガイダンスに従って支援する必要がある。NICE はすでに多くの領域で科学的助言を提供しており、エキスパートグループは NICE に対して、中小規模の再生医療企業のニーズに焦点を当てた勧告を策定し、NICE の科学的助言を利用できるように支援するための選択肢を探索するよう要求している。

できるだけ早い時期に患者が革新的な新しい治療を利用できるようにしたければ、このようなイニシアチブが重要である。ただし、早期製品評価のみでは、このプロセスを迅速化するのに十分とはいえない。

往々にして、既存の価値基準を根底から覆すことが見込まれる新しい治療法の導入は、企業（特に中小企業 [SME]）および当該ヘルスケアコミッショナーにとってリスクが大きすぎると捉えられる可能性がある。まさに NHS をイノベーションの採用と普及における「必然のパートナー」とみなしたいのであれば、この課題に対処することがきわめて重要である。したがって、本報告書は政府に対して、再生医療の早期採用を支援する革新的ビジネスモデルの開発を視野に入れた重要なステークホルダーと関わりを持つよう要求している。エキスパートグループは、予算の制約がある段階でこれを実現するのは困難であることを認識しており、想像力に富んだ解決策が必要であることを理解している。

これらの取り組みを支援するためには、コミッショナーと臨床医が品質に関する情報、知識および助言を利用できるようにする必要がある。英国 4 カ国すべてが、再生医療提供サービスを開発する際にこの点を考慮しなければならない。たとえば、NHS イングランドが再生医療ワーキンググループを設立したため、エキスパートグループはこれを正式な「再生医療に関する臨床リファレンスグループ（Clinical Reference Group : CRG）」に進化させ、NHS イングランドが検討する新しい製品を特定できるようにすることを要請している。CRG は再生医療に関する幅広い専門知識や豊富な経験を持つ臨床医（例：腫瘍専門医、心臓専門医、眼科医、整形外科医および血液専門医）で構成し、再生医療製品に特異的な専門知識、洞察および助言を提供すべきである。イングランド以外の英国諸国も、これに相当する独自の医療システムを整備すべきである。

この工程の最終段階であり、ほぼ間違いなく最も重要な部分は、NHS への再生医療の組み込みである。初期段階では、主要病院に設置したいくつかの定評ある中核的拠点（Centres of Excellence）で再生医療の活用を実行する。これにより、アカデミック・ヘルスサイエンス・ネットワークス（Academic Health Science Networks）および NIHR バイオメディカルリサーチセンターおよびバイオメディカルリサーチユニットとの関係が確立されると考えられる。再生医療の利用における調整と協力は中核的拠点が自ら主導権を握るべきであり、中核的拠点が最高実力者であると同時に実践者となるべきである。

我々が再生医療を確立できる基盤となる知識、スキルおよび治療ノウハウを結集した必要最小限の組織を構築するのであれば、中核的拠点の設立が不可欠であるとエキスパートグループは確信している。本報告書は、ビジネス・イノベーション・技能省および保健省が NHS イングランドとともに当該パートナーと関わり合いを持ち、細胞治療の中核的拠点（Cell Therapy Centres of Excellence）というコンセプトの開発を進め、特定の手法と共同開発フレームワークの選択肢を決定するよう推奨している。このなかには、英国細胞治療臨床試験のインフラストラクチャーおよび NHS 加入患者への治療提供を改善するために果たすべき役割も組み込むべきである。

すでに言及したとおり、NHS のシステムデリバリーモデル全体は大きなベネフィットをもたらす。当該の英国血液事業管轄機関はすでに細胞処理、貯蔵およびデリバリー設備と専門知識を備えているほか、地域性の高いデリバリーシステムも保有している。ロジスティクスシステムを設計し、細胞の採取と処理から申請準備に近い段階まで、再生医療の特異的要件に対応する必要がある。

既存のネットワークを足がかりにして再生医療のニーズに対処することにより、すでに準備が整ったシステムへのアクセスを提供すべきであり、これによってすべての必要な品質基準を遵守できると考えられる。したがって、本報告書は、英国の血液および組織事業とセル・セラピー・カタパルト（Cell Therapy Catapult）および産業界を含む他のステークホルダーとが協力して既存のインフラストラクチャー分析に着手し、細胞治療とその応用に関して中核的拠点の開発を支援できる細胞治療調達・操作・貯蔵・流通ネットワークのデリバリーに対する選択肢を評価するよう呼びかけている。これは、可能であれば、スペシャリスト・キャリアーズ（specialist carriers）から提供され、セル・セラピー・カタパルトのシームレス・フレイト・イニシアチブ（Seamless Freight Initiative）（ドナーから製造・流通段階を経由して個々の患者に至るまでの工程において、細胞治療の追跡と管理を支援するために設計されたプログラム）からのアウトプットに基づいて情報提供されるグローバル・インフラストラクチャーなどを含めた既存の仕組みに基づいて構築すべきである。

NHS への再生医療の採用が成功するか失敗するかは、スタッフの教育およびトレーニング水準にも左右されると考えられる。特にロイヤルカレッジ（Royal Colleges）、イングランド保健教育機関（Health

Education England) および英国全域のヘルスケアシステムが業務を遂行し、適切なトレーニングを受けられることができるように保証する必要がある。有効な成果を上げるためには、新しいテクノロジーをヘルスケアに導入する際に、個々の分野のニーズに合わせて掘り下げた要件を介して、教育およびトレーニングによって高まりつつある一般の認識を網羅する必要がある。同様に、供給パイプラインの開発において、トランスレーショナルリサーチおよび製造業に関わる学術スタッフをトレーニングするニーズが求められるであろう。先述したとおり、英国は羨望に値する立場にあり、高度なトレーニングを受け、適所に配置され、これらのニーズを満たすことができる科学者の宝庫である。リサーチカウンスिल्ズおよび NIHR も、この件に関して主導的役割を果たす必要がある。

再生医療の応用、再生医療を受ける患者および使用する製品について妥当性が確認され、標準化されたロバストなデータを収集することが、品質保証および有効性と安全性の長期評価に不可欠である。本報告書は、細胞治療を行う患者の中央レジストリを考慮するよう提唱している。また、臨床医に対して、医療転帰を収集するためのフォローアップ情報を提供するよう呼びかけている。さらに、エキスパートグループは、共同的取り組みによる HTA/MHRA 報告書で推奨されており、セル・セラピー・カタパルトがテンプレートとして開発を進めた細胞治療履歴ファイル (Cell Therapy History File) のフォーマットと利用を英国全域で実行に移し、EU 全体での採用を推進するよう勧告している。

最後に、今後のヘルスケアと経済成長に再生医療の重要性を反映させるため、エキスパートグループは再生医療に関して政府医療技術戦略グループ (Ministerial Medical Technology Strategy Group) および政府産業戦略グループ (Ministerial Industry Strategy Group) と同等の関係閣僚グループ (Ministerial Group) を設立するよう強く推奨している。

## 4 開発

### 4.1 緒言

再生医療の規制は、再生医療の発展における重要な要素である。適切に釣り合いを取りながら実行すれば、品質、有効性および安全性に関する保証を提供できるとともに、しかるべき手順を踏まえているという信頼を国民に与えることができる。また、市場への参入を解放するための必須条件である産業界への保証宣伝（エンドースメント）を提供することができる。

細胞を最小限の操作で同種治療に用いるだけならば、EU 組織および細胞に関する指令（EU Tissues and Cells Directive : EUTCD）の規制が適用され、英国ではヒト組織管理機構（Human Tissue Authority : HTA）によって規制される。このような製品は先端医療医薬品（Advanced Therapy Medicinal Product : ATMP）には分類されず、医薬品として規制されることはない。したがって、これらの治療に関する臨床試験、市販承認または GMP（Good Manufacturing Practice）準拠の製造に関する立法要件は存在しない。ただし、EUTCD 適用下において、これらの細胞ベースの製品の品質および安全性の評価機構と同様に、管理された処理環境（GMP と同等の空気品質）が必要となる。英国内では、調製プロセスに関する一件書類（Preparation Process Dossier）の権限を行使して、HTA がこれを評価している。

細胞ベースの治療のうち、実質的な操作を伴う場合や同種治療以外の応用に使用する場合には、ATMP に分類される。英国では、ATMP 規制は単一機関の責務ではない。出発原料の調達および検査は、EU 血液に関する指令（EU Blood Directive : EUBD）適用下で医学・ヘルスケア製品規制当局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : MHRA）によって規制されるほか、HTA（非配偶子由来の組織と細胞）またはヒト受精・胚研究認可局（Human Fertilisation and Embryology Authority : HFEA）（ヒト胚性幹細胞）が規制を行う。臨床研究のための倫理審査による承認は、医療研究機構（Health Research Authority : HRA）の責務である。英国での医薬品および医療機器の臨床試験に対する承認は、MHRA の責務である。市販承認の許可は、先端治療委員会（Committee for Advanced Therapies : CAT）およびヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP）の好意的意見を踏まえて欧州委員会（European Commission）が行う。このカテゴリーに属する医薬品の場合、医薬品の法律に関する標準的な条項に加えて、特異的な EU ATMP 規制が存在する。

さらに、工程のさまざまな時点で、たとえば Defra（遺伝子組換え製品）および健康安全局（Health and Safety Executive : HSE）が環境に対する製品の放出について規制監督を行うなど、他の管轄当局が規制監督を実施すると考えられる。プロセスが可能な限り合理化されて簡潔であることを保証し、製品を開発してさまざまな臨床開発段階を通過させようとしている人々に十分な助言と支援を提供することが、きわめて重要である。

### 4.2 臨床試験 - 承認プロセス、インフラストラクチャーおよび資金調達

臨床試験は加盟国の所轄官庁が許可する。英国の場合、所轄官庁は MHRA である。教育機関と NHS または商業組織のどちらが取り組む場合であっても、細胞治療分野の発展を推進するためには、適切に設計され、権限が与えられた臨床試験を、一般に多施設共同試験を通じて適切な時期に提供することが鍵となる。

HRA は、倫理審査とガバナンス整備の双方に対する承認プロセスを合理化するために設立された。単一申請に基づいており、研究用途の法的小および管理的側面および研究倫理委員会（Research Ethics Committee : REC）の見解に対処した統合評価で構成される HRA 承認は、フィージビリティスタディにおいて実行可能であることが確認された。

したがって、複数申請の先行制度は HRA への単一申請を含む新たなプロセスによって置き換えられることになり、実施された評価と REC の見解とを併せて HRA 承認が与えられる。これにより、スポンサー、研究者および研究を主催している NHS 組織に対して、研究に必要な法的小および倫理的側面が満たされて

いるという保証を提供することができる。このプロセスの遂行は、この承認が他者から容認されていることを保証できる機構によって支援される（現地トラストではなく HRA の承認に関連して、監査と査察の所見に対する責任を明確化するなど）。これにより、評価の重複実施、余計な文書作成要件およびその後のチェック作業を排除することができる。他の規制担当者や審査機関とともに、保健研究に対する承認システムを統一するための基盤を提供することができる。HRA は、2015 年 12 月までに新たなプロセスを整備するよう目指している。

細胞治療試験を実施するための環境に関するフィードバックを収集するため、規制およびライセンス供与（Regulation and Licensing）サブグループの作業部会が調査票を編集した。2011 年以降に英国で細胞治療試験を実施した 42 組織（15 産業組織と 27 教育機関）に調査票を送付した。この期間中に英国で実施された計 45 件の細胞治療試験（23 産業組織と 22 教育機関）についてコメントを述べている計 19 件（7 産業組織と 12 教育機関）の回答を受理した。収集したデータに基づいて検討したところ、上で考察した改善点のほかにも重要な活動領域が特定された。費用試算テンプレートが細胞治療専用設計されていないことや細胞を操作できる現場での専門技能の欠如といった難題が見出された。このため、細胞治療試験専用の費用試算テンプレートと規約を策定するとともに、細胞治療試験の専門技能と工程の一元化を図り、効率のよいタイムリーな試験の立ち上げと募集を目指すべきであることが示唆された。

一般に臨床試験の場合、標準化された規約と費用試算テンプレートを利用することができる。再生医療に対して最大限の真価を発揮するためには、これらの使用法に関する専用ガイダンスを利用できるようにし、細胞治療に特異的な要件を扱った条項（トレーサビリティなど）を盛り込むべきである。これによって英国での試験実施が迅速かつ容易に行われるようになり、研究者が助成金申請に組入れなければならない費用を期待できるようになる。NIHR 臨床研究ネットワーク（Clinical Research Network : CRN）および HRA は、細胞治療試験に特化した当該テンプレートの開発と使用を支援することができる。

細胞治療臨床試験を提供するために、既存のインフラストラクチャーにアクセスし、細胞治療試験を提供できる R&D 構造全般においてスペシャリストとしての知識を備えた人材の連携を図って団結させる方法を探索することが推奨される。このなかには、費用と治験責任医師の負担を軽減し、英国における当該治療の臨床トランスレーションの迅速化と提供という目的意識を持った細胞治療スイート、臨床試験リサーチナースおよび治験コーディネータなどが含まれる。

また、臨床試験の全体的な資金調達経路に関する疑問も、決定的に重要な意味を持つ。細胞治療の開発が進むにつれて、資金提供源がリサーチカウンスिल्ズ（Research Councils）から移行し、NIHR 初期トランスレショナルリサーチ・インフラストラクチャーおよび有効性・機構評価方式（Efficiency and Mechanism Evaluation : EME）などのフレームワークを経由して、NIHR 支援が適格となる。この取り決めの下、助成金で試験実施にかかる研究費用をまかなっている。ただし、プロトコールに規定されている患者の泊まりがけの追加入院および追加治療（免疫抑制治療など）は、NHS 治療費（NHS Treatment Costs）または NHS サポート費用（NHS Support Costs）として特定すべきである。NHS 治療費は、標準的な治療費を超える場合もあれば、費用を節減できる場合もある。サービス領域（大半が特化されたコミッションング [Specialised Commissioning]）であると考えられる）の責任を担うコミッショナーが倫理承認の取得に先立ち研究計画立案に参画し、費用や経費節減および試験を完了するための資金調達モデルを決定すべきである。コミッションング資源に基づいてすべての競合する要望を検討するという背景において、コミッショナーが NHS 治療費の資金調達を考慮しなければならない。サービス開発のための財源を利用できる可能性が低減していることは、臨床試験の進行を阻む潜在的な真の障壁として認識されている。潜在的な解決策は、一般的なコミッションングの外側で細胞治療試験にかかる NHS 過剰治療費に専用の直接資金を割り当てることであると考えられる。

エキスパートグループは、細胞治療試験にかかる過剰な治療費の資金調達を検討するプロセスは NHS イングランド、保健省および NIHR が審査し、他の英国諸国ではこれに相当する管轄機関が担当するよう推奨しているほか、これらの費用が臨床試験の障壁にならないようにするための機構を導入するよう勧告している。

また、遺伝子治療製品と特に関連のある試験の規制承認プロセスの他の側面を合理化して効果的にするためには、引き続きさらなる取り組みを行う必要がある。具体的には、以下の事項が挙げられる：

- 遺伝子治療製品、とりわけ遺伝子組換え細胞および遺伝子治療ウイルスベクターを「遺伝子組換え生物 (genetically modified organisms : GMOs)」に分類するかどうか、臨床試験でのこれらの使用が「自制的使用 (Contained Use)」または「慎重な検討に基づく公開 (Deliberate Release)」のどちらに該当するのかを明確にする。
- Defra は、英国の規制が他の加盟国と同等であり、英国の産業界や教育機関が過失によって不利な立場に置かれることがないように保証すべきである。

したがって、エキスパートグループは以下の活動を推奨している：

- 2014 年 10 月に規制担当者から発表された再生医療に関する規制関連「ワンストップ・ショップ」への Defra および HSE の参画を通じて、遺伝子組換えを伴う試験の分類と付随要件に関する助言を研究者が活用できるようにする。
- GMO に関連する細胞および遺伝子治療試験の要件について統合化されたガイダンスを作成する。
- GMO を伴う臨床研究に必要な追加情報を HRA に現存する統合研究申請システム (Integrated Research Application System : IRAS) に組み込むことができるかどうかを探索する。
- 英国要件が同等で釣り合いが取れていることを保証するため、Defra は他の EU 諸国に GMO に関する法律を適用するためのベストプラクティスを検討すべきである。

### 4.3 ライセンス供与

医薬品に関する法律では、あらゆる医薬品の製造において、必要な所轄官庁の監督に基づく製造業者の承認が必要であると定めている。このような承認に関する要件は、生産者と規制担当者の双方にとってリソースに関する相当多くの意味合いを含んでいる。中等度～高度なリスクを伴う製造活動にはこのような監督体制が必要であることは認識しているが、エキスパートグループは、リスクが低い完全閉鎖型の操作に対して製造業者が承認を取得するための要件は過剰な負担となる可能性があると判断した。

すでに記載したとおり、現時点では EU の ATMP 規則が市場参入を規制している。これが導入された目的は、新規クラスの製品に個別対応した要件を提供し、安全かつ有効な開発を可能にするというものである。医薬品に関する法律の範囲内で ATMP 特有の免除規定が存在するが、これは非定型的 (non-routine) 基準に基づいて作成されたものであり、個々の患者に対する医薬品処方に従って同一加盟国内で適用されるものである (「病院免除規定 [hospital exemption]」)。このほかにも (ATMP を含めた) 医薬品に対するより一般的な免除規定も存在し、これらは無認可医薬品 (「特例医薬品 (specials)」) として使用されており、治療担当医の誠実な任意要請に応じて個々の患者の特殊なニーズを満たす目的でのみ提供することができる。

病院免除規定 (hospital exemption provision) の目的は、非定型的 (non-routine) 基準に基づいて製品を開発し、利用できるようにすることであるが、産業界の多くが「非定型的 (non-routine)」という用語の解釈が統一されていないことを懸念している。このため、認可された製品が市販されるようになった時点でも、病院免除規定という構想のもとで作製された製品を使用し続けることが潜在的に可能である。これは、通常必要とされる品質、安全性および有効性の全データを揃えた完全な市販承認を展開するための商業投資の事例を根底から揺るがす可能性がある。

エキスパートグループは、同等の認可医薬品が患者固有のニーズを満たしている場合には、病院免除規定の適用下で無認可の再生医療製品を提供すべきでないと勧告している。個々の患者に認可医薬品では満たすことができない特殊なニーズがあるかどうかを判断する責任は、患者の医療を担当する臨床医に課すべきである<sup>1</sup>。

近年、新規医薬品を迅速に利用できるようにするために、いくつかの措置が導入された。2014年3月には、EMAがいわゆる「アダプティブ・ライセンス (adaptive licensing)」(「staggered approval」または「progressive licensing」と呼ばれることもある)パイロットプロジェクトに着手した。企業(ATMP開発に取り組んでおり、同パイロットプロジェクトへの参画に関心を抱いている企業を含む)は、現在進行している医薬品開発プログラムを提出して検討してもらう必要がある。このプロセスによって、限定された患者集団に対する医薬品の早期承認が可能になり、これに次いでエビデンス収集と市販承認の適応という反復フェーズを経て、幅広い患者集団へのアクセスが拡充される。EMAは、さまざまなヘルステクノロジー評価機関と共同で取り組み、ランセンス供与と償還とがうまく足並みを揃えるよう保証し、開発段階で多様なステークホルダーから情報提供を求める機会をすべて活用し、EU規制関連フレームワークに既存の柔軟性を活用するためにプロスペクティブに計画立案するべきであると指摘している。

エキスパートグループは、再生医療の開発者が必要に応じてアダプティブライセンス・パイロット計画を通じて市販承認の要求を真摯に検討するよう勧告している。

英国内において、2014年4月にMHRAが医薬品早期アクセス制度(Early Access to Medicines Scheme: EAMS)に着手した。この目的は、生命を脅かす疾患や重篤な消耗性疾患を有する患者に明確なアンメット・メディカル・ニーズがある場合、未だ市販承認を取得していない医薬品(ATMPを含む)を利用できるようにすることである。この政策は任意であり、MHRAの見解は医薬品に対する通常のランセンス供与手順に取って代わるものではない。

品質および非臨床データ認定方式は、ATMP規制に導入されたもう1つの対策である。ATMP開発の第一段階に関与しているが、臨床試験の実施を希望しない、または資源に乏しい中小企業(SME)にインセンティブを提供するために設計されたものである。開発の品質および前臨床データという側面が当該規制要件を遵守していることを認定するのは、中小企業が資金を引きつける手助けをするためであり、先端医療医薬品を開発・販売できる能力がある組織への研究活動の譲渡を容易に実行できるようにすることを目的としている。

エキスパートグループは、英国がMHRAを通じてEMAに対し、教育活動グループと非営利団体に対する認定手続きの拡大を含め、利用のしやすさを改善させる選択肢を探索するよう働きかけることを推奨している。

エキスパートグループは、教育機関や非営利組織で活動しているATMP開発者のために望ましい環境を創出する必要があることを確信しており、現在、大半の臨床トラスレーショナルリサーチは教育機関や非営利組織で実施されている。先に詳述した認定方式(Certification Scheme)の拡充に加え、科学的助言を得るための料金引き下げや市販後の義務に対する経済的影響を軽減するための奨励金も採用すべきである。

<sup>1</sup> MHRA ガイダンスノート (Guidance Note) 14 – 無認可医薬品 (「特例医薬品」) の供給 2014 (The supply of unlicensed medicinal products [“specials”] 2014)

## 4.4 規制

2014年3月に欧州委員会は、ATMP規制を5年間にわたり検討した報告書を公表した。結論として同報告書は、ATMP認可要件を改訂し、これらの要件が適切であり、自家製品特有の特性に適合させるように勧告している。ATMP規制に対する改訂の適用範囲と程度については、未だ明らかにされていない。

エキスパートグループは、英国が所轄官庁を通じて、この機会を利用してEU全域で以下の事項に関してコンセンサスを得るために働きかけるよう勧告している：

- EU血液に関する指令（EU Blood Directive：EUBD）およびEU組織および細胞に関する指令（EU Tissues and Cells Directive：EUTCD）に従って規制されている細胞治療と医薬品に該当し、ATMP規則に従って規制される細胞治療との境界をまたぐ製品のカテゴリー分類にみられる加盟国間の差を排除する。EMAの先端治療委員会（Committee for Advanced Therapies：CAT）が調整し、その後すべての加盟国が採用した欧州分類方式を検討すべきである。
- ATMP規則を改訂する際に、品質および非臨床データ認定方式の適用範囲をあらゆるタイプの申請者にまで拡大する。
- 科学的助言に対する費用および現在継続している規制料金を手ごろな価格に設定できるようにするための費用に着目した費用構造の再検討。
- ケアデバイス先端部のリスクに基づくモデルおよび/または比較的シンプルな準備手順を開発するとともに、比較可能性を評価できるガイドラインを策定し、品質管理とバリデーション要件について詳述し、実用的なケーススタディを活用した解決策を提案する。

既存の規制フレームワークは、開発者が複数の製造現場において許容可能レベルの製品同等性を確立するよう要求している。英国には、他のそれぞれの製造現場でも同等性を裏づけるエビデンスが必要とされており、これに付随して費用のかかる臨床認定試験を行わねばならないという誤解があると考えられる。これは間違いである。この要件は、各現場で製造工程が適切に管理されていることを開発者および製造業者がデータ提供によって立証するというものである。次に、所轄官庁が臨床試験および/または市販承認評価プロセスの段階で、提供されるデータおよび製造プロセスの複雑さや特性解析とリリース試験のロバスト性に基づいて個別に評価を行う。

エキスパートグループは、複数の製造現場間の製品同等性という課題を開発者が再生医療開発プログラムの早期段階で検討し、必要な場合にはしかるべき規制担当者から助言を求めるよう推奨している。

エキスパートグループは、ATMPの出発原料である血液成分がEUTCDおよびEUBDの適用下で収集されており、EU加盟国間でアプローチが統一されていないことを承知している。英国の開発者は、ある特定の状況においてMHRAから、血液事業者を通じてこれらを調達してテストすべきであるという助言を得ているため、この位置づけをさらに明確化するよう求めている。英国では、認可を受けた血液事業者はきわめて少数にとどまっている。輸血用の血液成分を生産するのが主な責務であり、ATMPの製造を支援できる資源は限られている。

最近、MHRAおよびHTAは英国の法律を審査し、どちらの調達経路でもレシピエントに対して同等の保護レベルを提供できるのであれば、ATMPの出発原料である血液成分を認可された組織・細胞または血液事業者から調達してもよいことに同意した。

エキスパートグループは、ATMPの出発原料としての血液成分に関する所轄官庁の現行見解について意思疎通を図るため、一層努力するよう推奨している。

合意が得られた見解がEUで均一に適用されているとは考えられないため、HTAは欧州委員会に対して、血液および組織・細胞の双方についてEU所轄官庁と協力して取り組み、一貫性のあるアプローチを採用して欧州全域で適用されるように取り計らうよう正式に要請した。この点に関して、今後は血液および/または組織・細胞を担当する所轄官庁が一貫性のある規制アプローチを導入するよう保証すべきである。

このほかにもエキスパートグループは、適切に規制された細胞・組織ライセンス取得施設の既存ネットワークが ATMP 開発者と幅広く足並みを揃えることを前提として、英国が EU 全域で一貫性のあるアプローチを導入するよう働きかけ、ATMP 開発のための出発原料として使用される血液成分の調達と強制検査を行うために細胞・組織ライセンス取得施設を利用できるようにするべきであると勧告している。

#### 4.5 トレーサビリティと細胞履歴ファイル (Cell History File)

すべてのヒト由来出発原料および ATMP の品質ないし安全性に影響を与える可能性のある原料（培地、試薬、プラスチックなど）を含む製品に対して完全なトレーサビリティを実現するよう法的要件が定められている。規制遵守に必要なすべての関連情報を確実に収集するためには、細胞・組織出発原料の製造およびこれらの細胞の中間処理と細胞バンクに関する全情報を正確かつタイムリーに記録する必要があるという点で同意が得られている。

細胞履歴ファイル (Cell History File) は共同的取り組みによる HTA/MHRA 報告書で推奨されており、セル・セラピー・カタパルトがテンプレートとして開発を進めたものであるが、その目的は、EU 組織および細胞に関する指令 (EU Tissues and Cells Directive: 2004/23/EC) および医薬品に関する指令 (Medicines Directive: 2001/83/EC) の双方による既存の文書作成要件を補完することにある。細胞履歴ファイルは進化し続ける文書であり、それぞれの製造段階で情報を収集する。細胞履歴ファイルの使用は任意であるが、テンプレートは細胞治療製品の開発者、特に規制関連の経験が乏しいグループが規制遵守の条件を満たし、これを維持する一助となるよう設計されている。また、細胞履歴ファイルは、製品の起源と開発について全体像を提供することができるため、商業的価値がある。

セル・セラピー・カタパルトは、ドラフト版細胞履歴ファイルを完成させ、関心を抱いている団体にこれを配布し、コメントを提供してもらうことに同意している。これが完成したら、MHRA が EMA および検査官ワーキンググループ (Inspectors Working Group) に持ち込んでコメントを求めるほか、できれば欧州レベルでの採用を働きかける。米国をはじめとする他の管轄区域に対する細胞履歴ファイルの使用拡大についても関心が寄せられている。HTA は、この問題に関してフィードバックを求めることもできる。組織工学製品および遺伝子治療製品の開発者も細胞履歴ファイルのコンセプトを採用し、必要に応じてこれを足がかりに整備を進めることが想定される。

エキスパートグループは、MHRA が細胞履歴ファイルのフォーマット設定と利用を EU 全体のテンプレートとして提案するよう推奨している。

再生医療の開発を目的とした原材料の品質確保は、英国がすでに整備された環境を足がかりにして構築するための機会を生かすことができる領域である。たとえば、研究目的でヒト胚、胎児および成人幹細胞株のレポジトリを提供するために、英国幹細胞バンク (Stem Cell Bank) が設立された。その役割は、品質管理された信頼できる研究用細胞ストックを提供することである。このほかにも、細胞治療の開発を目的として、出発原料として使用するための EUTCD グレード細胞株のストックを調製している。また、NHS 臍帯血バンク (Cord Blood Bank) も、フィルトン (Filton) 施設で 21,000 を超す造血幹細胞ユニットを処理・貯蔵してもらっている。

エキスパートグループは、英国幹細胞バンクおよび臍帯血バンクから提供される潜在的な機会を同種製品開発のための将来の基材としてどのように活用すべきか検討するよう推奨している。

## 5 評価および NHS での導入

### 5.1 緒言

初期取得費用が高額であるにもかかわらず、再生医療製品は費用効率が高く、場合によっては経費節約になると考えられる理由がある。英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence : NICE）のテクノロジー評価方法は、十分な臨床データがあるということを前提として、再生医療の基本的な特徴を捉えることであると考えられる。NICE の評価手法とプロセスの適用下において、高い生活の質の獲得に着目したベネフィットには、ベネフィットを享受できる年数が乗じられる。

ただし、NICE は再生医療を評価する経験を制限している。以前は軟骨修復のための自家軟骨細胞移植を評価していたが、これは現在では更新されている<sup>2</sup>。NICE は無症候性ないし最低限の症状を示す転移性ホルモン再発性前立腺癌の治療を目的とした細胞療法の評価も検討している<sup>3</sup>。ただし、NICE の方法論が再生医療のあらゆる特徴を十分な柔軟性をもって組み込むことができるかどうかに関して、ステークホルダー間に疑念があることは承知している。たとえば、新たな細胞治療製品に対する初期反応は、第 III 相試験で評価できると考えられる。ただし、長期医療に対する影響は、推測することはできるが、数十年間にわたり確認することは不可能である。再生医療の長期的影響を確実に確定することは、健康技術評価（Health Technology Assessments）にとって大きな課題となる。

### 5.2 評価

この不確実性に対処するため、エキスパートグループは、再生医療製品見本に対して 1~2 回の「模擬」テクノロジー評価試験を実施するという NICE の提案を承認した。これに該当する試験には、多数の製品が現在開発段階にある T 細胞治療も含まれると考えられる。この評価方式では、早期段階と後期段階の治療を別個に評価する；また、一連の感度分析（例：臨床効果、投与スケジュールおよび獲得費用）のほか、方法論の潜在的な修正変更に必要な他のパラメータ（例：ディスカウント率）も含まれる。再生医療製品が有する独特の特徴を考慮し、我々も NICE に対して、再生医療評価に独立したスペシャリストの専門技能を関与させるよう勧告している。

エキスパートグループは、NICE が 1 回ないし複数回の「模擬」テクノロジー評価で得られた所見を考慮し、NICE の方法および/またはプロセスに変更を加える必要があるかどうかを検討すべきであるという提案を承認している。すべての評価にエキスパートの助言を組み込むべきである。

市場に届けられた最初の再生医療製品を NHS が導入するためには、数々の潜在的な障壁が存在する：

- 出発原料、複雑な製造工程および臨床開発経路という特性のため、初期の獲得費用は高額になると考えられる。
- 医療提供者がこの新しくて馴染みのない、比較的高額な製品を使用するための明確な経路とサポートインフラが欠如している。
- 短期臨床試験で得られたデータの外挿によって長期臨床効果を推定するのは不確実であると考えられる。
- ヒト胚性幹細胞（hESC）などの基材の自家または同種移植やこれらの基材に関する他の課題に対して、さまざまなアプローチを講じる必要がある。

NICE が製品使用に関する肯定的な勧告に従う場合であっても、医療提供者は新しい製品および/または設計の導入と利用をペースダウンしてサービス設定する可能性がある和我々は考えている。このような

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gidtag446>

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gidtag346>

可能性によって、評価プロセスにとどまらず、特に小規模企業にとって、これらの製品に関する償還の可能性を予測する際にさらなる不確実性が提起されることになる。

### 5.3 コミッショニング

すでに考察したとおり、NICE の評価方法は再生医療の特徴を捉えることができるが、その長期的影響のロバストな評価に必要なエビデンスの質を生み出す上で重要な課題になると考えられる。この原因として、臨床試験が短期～中期間の結果を集中的に測定評価するためのリソースであるため、要するに短期～中期間の結果を測定評価することしかできないことが挙げられる。このなかには、特に罹患率が低い疾患の治療を求めている比較的少数の被験者も含まれると考えられる。このような場合、専門的な判断に基づいて、短期臨床試験データから長期的な有効性を外挿することしかできない。同様の製品に関してすでに確立された臨床データベースが存在するのであれば、そのような判断について情報提供することができる。ただし、このような経験が欠落しており、再生医療分野の本質が比較的未熟であるという現状があるため、そういった判断を下すのは困難であると考えられる。

NICE の現在の評価方法および NHS 予算に対する圧力により、サービスによる製品獲得の見通しに関して企業内の自信が低下している。これは、プロトタイプ製品のトランスレーションおよび臨床テストへの投資に対する主要な障壁として受け止められているため、英国の再生医療産業の発展が相当なリスクにさらされている。十分な償還を促進できるビジネスモデルがなく、NHS に早期導入できる見込みもなければ、英国産業はこのギャップを埋めるために悪戦苦闘し続けることになるであろう。NICE および NHS イングランドでの最近の開発は、エキスパートグループと英国医薬品早期アクセス制度（Early Access to Medicines Scheme）の双方から刺激を受け、再生医療や細胞治療を含む価値の高いテクノロジーへのアクセス管理を重視するようになることが期待される。

既存の医療介入が臨床的有効性のエビデンスに十分なロバスト性が確保されていない再生医療によって置き換えられるという NHS のリスクを軽減するためのメカニズムが必要である。この状況に対処できる 1 つの手法は、システム全体で幅広いリスク分担を実現することであると考えられる。NICE は NHS が有望な製品を使用するよう推奨できると考えられるが、製品開発者は初期獲得費用が安い方に賛同する可能性がある；その後、臨床転帰の達成を条件とする相当な償還が得られる。このため、英国保健省と NICE が運営する現行の患者アクセス制度を利用すれば、リスク分担を推進し、採用できる可能性があるほか、条件付き承認を得られる可能性もあるため、NICE は有効性と費用対効果を立証するためにさらなるエビデンスを収集するための治療法を推奨できると考えられる。

ただし、リスク分担制度は施行するのが困難であり、再生医療企業に十分な商業的インセンティブを提供できない場合もあれば、中小企業にとって財政的に実行可能な場合もある。日本をはじめとする他国での経験に基づく情報に通じた革新的なアプローチを用いれば、企業に早期償還を提供するためのシステムを開発できるであろう。

イングランドでは、これが NHS イングランドの評価を介したコミッショニング（Commissioning through Evaluation : CtE）プログラムの基盤となる原則を支援できると考えられる。このプログラムでは、エビデンスが限られているが、意味のある臨床ベネフィットを示唆するエビデンスのある治療を選定する。このプログラムは、有効性を裏づけるさらなるエビデンスの生成も要求している。

**エキスパートグループは、産業界、政府および NHS の 3 者間に革新的なビジネスモデルを開発し、NHS における再生医療の早期採用を支援するよう推奨している。**

なかには、販売承認を取得しても NICE 評価対象に選ばれない再生医療製品もあり、その理由の一例として、当該治療がきわめて少数の患者集団向けである場合などが挙げられる。イングランドでは、専門医療サービスの検討事項に該当する場合には、NHS イングランドがこれらをコミッショニングできている<sup>4</sup>。専門医による医療サービスの臨床コミッショニング政策は、臨床リファレンスグループ

<sup>4</sup> NICE 評価のために選択される再生医療製品は一般に大規模患者集団向けの製品が含まれ、臨床コミッショニンググループによってコミッショニングされると考えられるため、NICE 評価対象として選択されない再生医療製品。

(Clinical Reference Group : CRG) が策定し<sup>5</sup>、さまざまな医学専門分野を対象に含めている。現在、再生医療専門の CRG は実在せず、代わりに cross-CRG がこの領域を受け継いでいる。

再生医療のスペシャリストとしての特性を考慮し、エキスパートグループは、NHS イングランドが再生医療専門の cross-CRG を維持するよう推奨している。また、潜在的にみて、新たな製品が検討対象として特定されるため、今後さらに正式な「再生医療専門 CRG」に発展させるよう勧告している。他の CRG に対してさらに特異的な専門技能、洞察および助言を提供するため、再生医療に関するしかるべき範囲の専門知識と経験を備えた臨床医をこの CRG に組み入れるべきである。また、その他の英国保健部門も、これに相当する機構を検討すべきである。

## 5.4 助言とガイダンス

NICE は企業に対して科学的助言を提供し、場合によっては MHRA と共同で助言を行い、当該臨床試験の設計および経済モデルの策定を支援し、その後のテクノロジー評価のためのエビデンスを提供する。現時点では、大半のクライアントが主要な製薬企業およびバイオ医薬品企業であり、フィードバックはきわめて有望である。企業への科学的助言にかかる費用は一般に約 38,000~50,000 ポンドであるが、助成金を受けていない場合、一部の再生医療開発者に対して高額設定されることがある。最近、NICE Scientific Advice は、中小企業向けに「簡略」かつ低価格のアドバイス・プロダクト (advice product) を開発した。

NICE は、同機構の評価プロセスと価値ある提案の策定方法に関するセミナーも運営している。これらは、産業界からもきわめて良好なフィードバックを獲得している。再生医療に関するカスタムメイドのセミナーを開発し、NICE および NHS イングランド双方の評価プロセスと償還を組み入れることができる。セル・セラピー・カタパルトなどの既存のガイダンス資料<sup>6, 7</sup>、評価およびイングランドでの NHS 導入に関するコミショニング経路マップなどがこれに該当する。NICE はさらに中小企業向けのアドバイス・プロダクトを開発しており、NICE の科学的助言へのアクセスを支援するための意見を探索している。技術戦略委員会 (Technology Strategy Board : TSB、現 Innovate UK) との最近の協議において、企業は NICE の科学的助言に資金を出すために一部の TSB プログラムから提供される資金を利用できることが指摘されている。

エキスパートグループは、NICE が再生医療の開発に取り組んでいる中小企業のニーズに焦点を当てた科学的アドバイス・プロダクトを策定し、この助言へのアクセスを支援するための意見を探索するよう推奨している。また、NICE および NHS イングランドはセル・セラピー・カタパルトと合同で、評価方法と再生医療に関する価値ある提案を策定するための最善策について、カスタムメイドのセミナーを共同開発して提供すべきである。

<sup>5</sup> NHS イングランド。専門医療サービスに関する臨床リファレンスグループ (Clinical Reference Groups for Specialised Services : ステークホルダーのためのガイド) : <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/03/crg-stakeholder-guide.pdf>

<sup>6</sup> セル・セラピー・カタパルト。英国の細胞治療に関する NHS 導入経路の概要 (Overview of Routes to NHS Adoption for Cell Therapies in the United Kingdom) <https://ct.catapult.org.uk/documents/10588/53886/Road+map+to+UK+market+access>

<sup>7</sup> セル・セラピー・カタパルト。細胞治療産業に関する英国市場アクセス検討事項 (UK Market Access Considerations for the Cell Therapy Industry) <https://ct.catapult.org.uk/documents/10588/75540/pdf/f77f964f-4c51-4fa2-a9df-42eac9a6f8ec>