2022年6月14日

革新的医薬品等の創出のための官民対話 発表資料

# 医薬品産業政策の推進に向けて

## ～革新的再生医療等製品創出の課題～

**一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）**

**代表理事副会長　　志鷹　義嗣**

# 前回までの課題認識

## イノベーション創出に向けた研究開発環境の整備

| 論点 | ① 医療データの統合的デジタル化の推進 | ② 細胞調達エコシステムの構築並びに、適切な品質管理の検討 | ③ 再生医療に係る規制調和の推進 |
|---|---|---|---|
| 現状の認識 | ➢ レジストリの治験対照群としての活用も含め、リアルワールドデータの利活用は不十分 | ➢ 他家細胞の原材料は輸入に頼っており、地政学的リスクを内在<br>➢ 現行の品質検査は製造原価の増加の一因 | ➢ 生原基、カルタヘナ対応等は国内外で運用が異なる部分が存在し、グローバル治験に日本の参画が困難 |

## イノベーションの適切な評価

| 論点 | ① 製品価値を価格へ反映する仕組みの検討 | ② 医療機関での体制整備等に見合う対価提供の検討 |
|---|---|---|
| 現状の認識 | ➢ 現行の原価計算方式は、再生医療等製品の製造コストや医療上の価値反映が不十分で、日本では再生医療等製品だけで次の研究開発原資を得る事は困難 | ➢ 再生医療等製品を取り扱う医療機関における体制整備、細胞調製・投与手技等に見合う対価が不十分 |

# 官民対話の議論を踏まえた今後の期待 1/2

**エコシステムの構築：**適切な品質を確保する細胞調達エコシステムの構築

| 現状の課題 | 今後の検討要望 / 政府への期待 |
|---|---|
| ➢ 細胞原料供給に係る地政学的リスク | ➢ グローバル品質の細胞原料調達エコシステムの構築支援<br>➢ 産官学共同での原料供給に対する国民理解の向上 |

**再生医療に係る環境の整備：**人材育成と産への還流、遺伝子治療拠点整備、rTRの推進

| 現状の課題 | 今後の検討要望 / 政府への期待 |
|---|---|
| ➢ 遺伝子治療製造拠点/人材の不足 | ➢ グローバルに通用する再生/遺伝子治療用細胞製造拠点の整備並びに、研究初期段階からの（培養、知財等に関わる）産学連携<br>➢ ARO人材の産業界における活躍推進並びに、生物統計家およびrTR（ﾘﾊﾞｰｽ ﾄﾗﾝｽﾚｰｼｮﾅﾙﾘｻｰﾁ）推進を担う人材等の育成強化 |

**研究開発データ基盤等の整備：**医療データの統合的デジタル化と利活用環境整備の推進

| 現状の課題 | 今後の検討要望 / 政府への期待 |
|---|---|
| ➢ RWDの利活用環境が整備途上 | ➢ RWD利活用に関する各種課題（医療データの標準化およびデータ連結、信頼性/真正性に係るGL策定、個人情報の二次利用に係る民意の醸成および制度化 等）の解決 |

# 官民対話の議論を踏まえた今後の期待 2/2

**研究開発環境整備：**再生医療に係る規制調和の推進、再生医療等製品に適した制度設計

| 現状の課題 | 今後の検討要望 / 政府への期待 |
|---|---|
| ➢ 規制に起因する開発ラグ発生リスク<br>➢ 製品の特殊性を踏まえた規制の不足 | ➢ 生原基、カルタヘナ対応（含 第2種）等の運用改善および規制調和の推進<br>➢ 再生医療等製品の特殊性（医薬品等との相違）を考慮した制度設計/運用改善（品質試験、出荷試験、規格外品の倫理的供給）<br>➢ 条件及び期限付承認制度の建設的な見直し |

**再生医療特有の出口制度：**製品価値を価格に反映する仕組み、医療機関への適切な対価

| 現状の課題 | 今後の検討要望 / 政府への期待 |
|---|---|
| ➢ 医療機関の負荷が再生医療普及の障壁 | ➢ 再生医療提供に際し医療機関が実施する特有の手技（原材料採取、細胞調製、保管、カルタヘナ対応 等）や、国際標準に準拠した中核医療機関への対価提供等による再生医療の普及支援 |
| ➢ R&D再投資サイクルが回らず、国内で新製品アクセス低下の発生リスク | ➢ 再生医療等製品の特殊性を考慮した新ルールの必要性に関する理解および、産学官での検討の推進<br>➢ 産業育成・ベンチャー支援の観点も含めた出口戦略の検討 |

# 参考資料

# 再生医療等製品特有の課題（官民対話実務者会合での討議案件）

## イノベーション創出に向けた研究開発環境の整備

| 論点 | ① 医療データの統合的デジタル化の推進 |
|---|---|
| 現状の認識 | ➢ 医療全般で治験・市販におけるRWDの利活用のための疾患レジストリの充実が必要<br><br>＜再生医療等製品特有の課題＞<br>✓ 患者登録システムの構築が求められているが、症例数が限定的であり、長期データの重要性からもレジストリ（同意含む）のプラットフォーム整備が必要<br>✓ 全例登録のための体制、国民及び関係各者の理解促進が必須<br>✓ 製造業者が所有するデータ（製造関連情報等）と医療機関が所有するデータ突合の可能性が未考慮 |
| 今後の検討要望事項 | ➢ 再生医療等製品固有の課題を踏まえつつ、承認申請、市販後の再申請に耐えうる高質なRWDの利活用に向けた環境整備を継続検討して頂きたい<br>➢ 疾患レジストリをどこまで展開しうるかの道筋が見えておらず、産学官で継続検討が必要である |
| 業界の活動と展望 | ➢ 再生医療等製品に必要な事項につき整理し、関係各所と議論して、適切な在り方について提言を行う |

# 再生医療等製品の製造に関わる課題

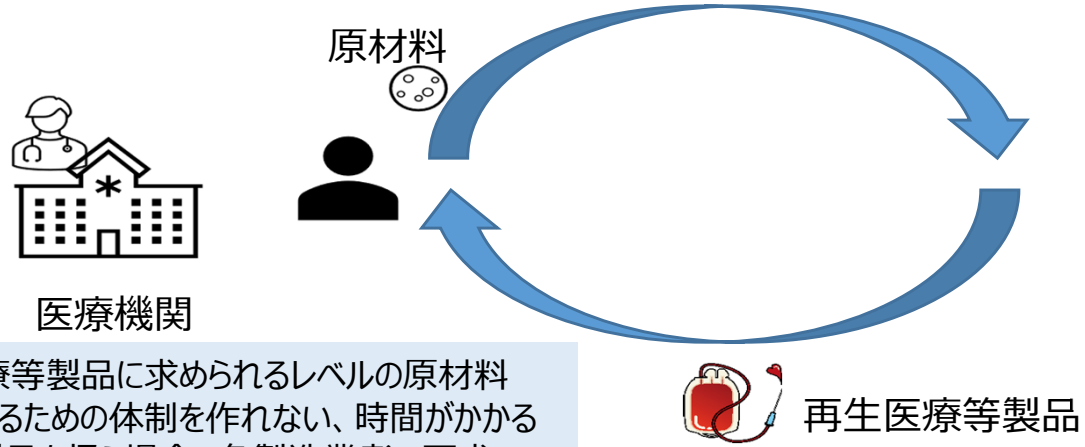
- 品質確保、品質保証に関わる課題（高コストの要因）
  - ✓ 医薬品とは異なる再生医療等製品の品質確保における、「製造プロセス」、「試験検査」、「原材料・資材」、等の満たすべき適切な要件設定（医薬品に準じて設定することの見直し）

- 研究開発、生産への周辺産業からの製品、技術、サービス提供に関わる課題
  - ✓ シーズ研究（非臨床）から治験・生産（臨床）へのステージアップにおける研究用原材料・資材の品質保証、供給保証の考え方（薬事承認審査における許容条件の明確化）
  - ✓ 医薬品製造へ提供されている技術・サービスの積極的共用の推進
  - ✓ 再生医療等製品の医療機関への供給体制（例えば、物流インフラ）の共用化（サービスの共通化、汎用化、標準化）
  - ✓ 再生医療等製品特有技術の開発・提供への資金的支援

# 再生医療等製品の品質に関わる課題

## 施設認定制度の導入検討について（細胞治療：自家、同種含む）

国際的に通用する認定制度を導入できないか




- 再生医療等製品に求められるレベルの原材料採取をするための体制を作れない、時間がかかる
- 複数の製品を扱う場合、各製造業者の要求レベルに応じて対応する必要がある

- 病院に対して品質確保の依頼をしても理解が得られづらい

原材料の品質担保に時間がかかり、結果として海外からの製品導入に時間を要する、また日本導入を諦める可能性もある

日本発の製品の海外展開時、原材料の品質担保に疑義を生じ、データが使われないなど障壁となる可能性がある

# 再生医療等製品の提供に関わる課題

## 規格外品に関する産業界の視点での現状と課題

**自家細胞製品特有の課題として、一部の承認規格を満たさない製品（規格外品, Out of Specification, 以下OOS品）であっても、その時点で利用可能で有望な唯一の治療選択肢として、OOS品の提供を患者及び医師から強く要望される場合がある。**
**倫理的観点からOOS品を提供する、新たな枠組みの創設が必要と考える。**

### 規格外品発生の背景とメディカルニーズ

- 患者自身の組織・細胞を用いて製造される細胞加工製品では、患者毎に組織・細胞のばらつきが大きく、製造の結果として、製造販売承認書の規格を満たさない製品（規格外品）が生じうる。
- 細胞加工製品では、原材料のばらつきに加えて、製造方法も複雑であり、限られた製造実績に基づく製造方法や規格の最適化には限界がある。なお、製造実績に基づき規格は設定されるものであるが、規格外となった場合に有効性がないとのエビデンスもない。
- このような製品特性から、規格外品の発生を完全に防ぐことは難しいが、患者にとっては自身の細胞から製造された唯一の製品である。
- 再生医療等製品の適用対象は、医薬品や医療機器では治療できない重篤な疾患の患者となることがある。この場合、再製造できない、あるいは、再製造中に患者の容体が悪化し、最悪死に至る可能性がある。
- 規格外となった場合でも、安全性には問題がなく、有効性が期待できるのであれば、患者を救う一つの手段として、患者が規格外品の提供を希望するケースがある。

### 倫理的提供が必要な規格外品*の考え方

*最終製品としての出荷規格から外れたもの

**In Scope :**
- 自家細胞製品であり、安全性に問題がなく、有効性が期待されるもの
- 重篤な疾患であり、当該患者の治療に不可欠と医師が判断し、患者が希望するもの

**Out of Scope:**
- 製法や規格の最適化を意図した活動（通常の製品開発であり、倫理提供と区別する）

### 規格外品を提供する場合の留意点

- OOS品の倫理提供は、製品上市に際して製造販売業者に一律に課される義務ではなく、製品特性とニーズに基づいて各社が判断する
- OOS品が発生する可能性のある製品の治療に際しては、事前に医師及び患者に説明し理解を得るとともに、規格外品提供に対するニーズを確認しておく
- OOS品が発生した場合には、患者の希望と医療上の必要性から、使用の適否が判断される
- 企業は、規格外品に対するリスク評価体制を構築し、提供する規格外品毎に評価し提供する

**目指すところ：患者にとって最善の治療が提供されることにFocusした新たな制度策定**
- **患者が希望する治療提供の道を確保するために、患者、医療機関・医師、企業、行政といった関係各者でバランスのとれた、持続可能な体制を構築する**

# 再生医療等製品の提供に関わる課題

➢ **現状のOOS品提供スキーム：OOS品＝未承認品と扱われるため、提供は治験で行われている**

| | OOS品を治験で提供する際の課題 |
|---|---|
| 医療機関の視点から | • OOS発生に備え、**市販用の体制整備に加え、GCP準拠の治験実施体制の整備が必要**<br>• 市販・治験の2つの運用が平行し、連携・安全性確保からリスクあり |
| 企業の視点から | • 日本で再生医療等製品を上市する上での負荷<br>• **日本のみ治験下でのOOS提供**であり、日本市場の魅力低下 |
| 期間・規模 | • 無期限（発売する限り）・製品の市場浸透・施設拡大とともに拡大 |

医療機関と企業双方の努力の元、患者さんにOOS品を提供しているが、持続可能性に懸念が残る

➢ **未承認品への治療アクセスを患者が希望する場合の現行の枠組み：先の制度利用が不可の場合に次が検討される**

治験 ⇨ 先進医療 ⇨ 患者申出療養

いずれも最終的に保険償還を目指す制度設計であり、承認・保険償還に繋がらないOOS品の倫理供給とそぐわない

**倫理的観点からOOS品を提供するため、持続可能な新たな枠組みの創設が必要**

**＜参考：欧米におけるOOS品提供スキーム：患者治療に主眼をおいた制度設計、OOS品の安全性・有効性を評価するものではない＞**

| 米国 | 欧州 |
|---|---|
| Investigational drugsのIND下でのExpanded Access | Commercial lotsのExceptional Administration |
| 重篤で致死的な疾患あるいは状況にあり、治療選択肢のない患者の治療等に、Investigational drugsの使用を認める。Expanded accessの主目的は当該治療の安全性や有効性に関する情報収集ではない。 | 即時に処置が必要な重篤な患者において、他の治療選択肢を考慮した上で規格外となったATMPの投与が必要と医師が判断した場合に、製造販売業者は要請のあった医師に対してリスク評価及び規格外であることを通知し、提供することが可能。 |

# 再生医療等製品の受託製造に関わる課題

## カルタヘナ第二種使用規程について

現在の規制要件

- 産業上の使用等を行う前までに「遺伝子組換え生物かつ使用場所ごと」に第二種使用等拡散防止措置に係る確認申請書を作成し、MHLWによる「確認」が必要。
- 遺伝子組換え微生物を構成する「宿主」、「供与核酸」および「ベクター」の全てがGILSP*自動化リストに掲載されると、拡散防止措置の大臣確認が不要となる。

現状と課題（その１）：**PMDA**の審査について

- PMDAによる事前の書類審査のために、国内の遺伝子治療の開発の障壁となっている可能性。
- MHLW／PMDAの経験に基づき、より一層の審査の簡略化や改善策の議論が望まれる。
  - ✓ 包括確認制度**の導入（経産省で導入済み）。
  - ✓ カテゴリー1（病原性がある可能性が低く、かつGILSPに含まれないもの）への対象拡大。

現状と課題（その２）：**GILSP**自動化リストについて

- GILSPリストの掲載によるメリットは、製造エリアの移転や別工場での製造などの場合に限定される。
- 遺伝子治療によく用いられるレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター等はGILSPの区分ではなく、カテゴリー1以上の別の区分に該当するため、現状では産業利用の際には大臣確認が必要となる。
  - ✓ リストの効率的な活用のため、カテゴリー1のリストの作成ができないか。

*：Good Industrial Large-Scale Practice（優良工業規範）
**：一定の条件を満たす事業者を対象に『事前に宿主・ベクターを特定し，「供与核酸」が一定範囲の性質を満たす場合』には，包括して拡散防止措置の確認申請を可能にする制度（事後申告制）

# 再生医療等製品に係る診療報酬点数の課題

採取　調製　投与/ 移植　カルタヘナ

| 製品名(収載年) | 原材料 | | | 投与・移植 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 採取点数 | 当初準用点数 | 点数に対する課題 | 投与・処置等点数 | 当初準用点数 | 点数に対する課題 |
| ジェイス(2007) | • K000創傷処理又はK000-2小児創傷処理(6歳未満) 450~7,170点<br>*移植に至らなかった場合のみ算定可能 | (N/A) | ✓当初は点数がなかったが、キットに分かれたことにより移植に至らなかった時のみ付くようになった | • K014 皮膚移植術(生体/ 培養) 6,110点 | • K014 皮膚移植術(生体) 6,110点 | (N/A)<br>*他の手技で点数が付いているため |
| ジャック(2012) | • K126-2自家培養軟骨組織採取術4,510点 | • K126脊椎, 骨盤骨(軟骨)組織再手術2その他のもの 4,510点 | (N/A) | • K059 骨移植術(軟骨移植術を含む)4自家培養軟骨移植術 14,030点 | • K059 骨移植術(軟骨移植術を含む)1自家骨移植術 14,030点 | ✓技術が適切に点数に反映されていない |
| ハートシート(2015) | • K000創傷処理又は K000-2小児創傷処理(6歳未満)筋肉に達するもの 1,680点<br>*現状小児適用はなし | • D417組織試験採取、切採法1皮膚, 筋肉(皮下, 筋膜, 腱及び腱鞘を含み, 心筋を除く) 500点<br>*提案は*K126-2 4,510*点 | ✓骨格筋採取の点数が低すぎる<br>✓血清採取の点数の設定なし | • K605-5骨格筋由来細胞シート心表面移植術 9,420点 | • K539心膜切開術 9,420点<br>*提案は*K059 4 14,030*点 | ✓シート調製の点数設定がない<br>✓投与の点数が低すぎる |
| テムセルHS注(2015) | (N/A) | (N/A) | (N/A) | • 点滴注射(G004) 97点 | • 点滴注射(G004) 97点<br>*1日分の注射量が*500mL*以上の場合 | ✓保管に関する点数がない<br>✓細胞調製に関する点数がない |
| ステミラック注(2018) | • 末梢血採取: K920-3自己血貯血イ(200mLごとに)(1)液状保存の場合 250点<br>• 骨髄採取: K921-2間葉系幹細胞採取(一連につき) 17,440点 | • 末梢血採取: K920-3自己血貯血イ(200mLごとに)(1)液状保存の場合 250点<br>• 骨髄採取: K921造血幹細胞採取(一連につき)の1(骨髄採取)のロ(自家移植) 17,440点 | ✓末梢血採取に対する点数が低く、採取に必要な器具や、体制、衛生管理などの費用が現状ではまかなえず、医療施設が赤字になる | • 点滴注射(G004) 97点 | • 点滴注射(G004) 97点 | ✓「K922造血幹細胞移植 2末梢血幹細胞移植 ロ自家移植の場合 30,850点」に該当すると考えているが「点滴注射(G004)としての手技料97点」しかなく、投与に必要な器具や衛生管理などの費用がまかなえず医療施設は赤字になる |
| キムリア(2019) | • K921-3 末梢血単核球採取(一連につき) 17,440点 | • K921 造血幹細胞採取(一連につき)-2 末梢血幹細胞採取のロ自家移植の場合 17,440点 | ✓原則として1回のみのため複数回採取の際に不足<br>✓細胞調製(凍結)のための点数がない | • K922-2C…投与(一連 | …細胞移植の2…植のロ自家…移植の場合 30,850点 | (N/A) |
| コラテジェン(2019) | (N/A) | (N/A) | (N/A) | • 皮内, 皮下及び筋肉内注射(G000) 20点<br>• 超音波下肢血管(D215) 450点 | • 皮内, 皮下及び筋肉内注射(G000) 20点<br>• 超音波下肢血管 (D215) 450点 | …点数が低い |
| ゾルゲンスマ(2020) | (N/A) | (N/A) | (N/A) | • 点滴注射(G004) 97点 | • 点滴注射(G004) 97点 | ✓カルタヘナ対応が必要 |
| ネピック(2020) | • K246角膜/ 強膜縫合術 2,980点 (準用中) | • K246角膜/ 強膜縫合術 2,980点 | (N/A) | • K259角膜移植術 54,800点 (準用中) | • K259角膜移植術 54,800点 | (N/A) |

今回の診療報酬改定で対応

今回の診療報酬改定では対応されず

**診療報酬が十分でなく医療機関側で持ち出しとなる為、処方し難い面もある**

# 再生医療等製品特有の課題（官民対話実務者会合での討議案件以外）

## 再生医療等製品特有の制度設計の構築

| 論点 | ① 海外出荷試験の活用 | ② 再生医療等製品と共に使う前処置薬等の薬事対応の明確化 | ③ 長期フォローに対する考え方の明示 |
|---|---|---|---|
| **現状の認識** | ➢ 外国製造所で製造された製品は、海外で出荷試験を実施しているが、現状は国内製造所にて改めて出荷試験を行う必要がある<br>➢ ロット形成する場合も、一般に再生医療等製品では少量しか製造できず、製造したバッチの半分程度が試験や保管に消費されてしまう<br>➢ 専門的かつ複雑な試験を国内で再度実施することは大きな負担であり、製造コストの増大に繋がる | ➢ 再生医療等製品は前処置薬や併用薬（リンパ球除去化学療法、免疫抑制剤）等と共に使われる場合が多いが、承認範囲内とならない場合には各製品の薬事手当てが要求される | ➢ 再生医療等製品は長期にわたり有効性が期待され、また長期の安全性への影響を確認する必要がある製品が多いが、これらに対する考え方（期間、内容含む）がなく、各製品で当局との議論により対応が決められている |
| **現状に対するコメント** | ➢ 品質保証の観点から日本国内で何をすべきかについて、外国製造業許可、製造業査察の在り方を含め、検討頂きたい | ➢ 再生医療等製品と共に使用されるため、その有効性・安全性は同製品と共に評価されるもので、かつ臨床現場で使用実績がある医薬品の薬事手当ての在り方について検討頂きたい | ➢ 長期フォローの必要性については論じられているが、具体的に何をいつまで対応すべきかわからず、個々の製品の議論に委ねられている。考え方を示す指針の制定が望まれる |
| **今後の検討要望事項** | ➢ MRA/MOU締結国との相互認証だけはなく、品質保証の観点から必要な試験・確認のみで国内出荷判定を可能とする枠組みを検討してほしい | ➢ 臨床実態や、薬事手当てによる影響などを精査したうえで、適した在り方を整備してほしい | ➢ 例えば小児の遺伝子疾患等、長期の有効性・安全性のフォローが必要な製品については、考え方などを示してほしい |
| **業界の活動と展望** | ➢ 厚労省とのWGにて適切な在り方を整備し、提言する | ➢ 厚労省とのWGにて適切な在り方を整備し、提言する | ➢ レジストリの在り方にも影響するため、事例を通して指針等の策定の方向性について議論する |