

A large, abstract graphic of flowing, multi-colored waves in shades of purple, pink, red, and blue, set against a light green background. The waves flow from the top left towards the right.

THE 5TH  
INDUSTRY  
ACADEMIC  
GOVERNMENT  
SYMPOSIUM ON  
REGENERATIVE  
MEDICINE

# 第5回 再生医療 産学官連携シンポジウム

シンポジウム講演録

2021年1月19日(火)13:00~16:00

オンライン会議システム Zoom

# Contents

## 開会挨拶

澤 芳樹 (JSRM理事長/ LINK-J副理事長) ..... 3

## 基調講演

テーマ:

**「再生医療等製品のプロセスの多様性からみた審査と安全対策」**

座長 岡野 栄之 (LINK-J理事長/ JSRM副理事長)

演者 佐藤 大作 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 組織運営マネジメント役) ..... 4

## 第1部

テーマ:

**「再生医療等製品と再生医療ナショナルコンソーシアム」**

座長 岡田 潔 (JSRM常務理事)

演者 森尾 友宏 (JSRM常務理事) ..... 6

「再生医療臨床研究促進基盤整備事業(ナショナルコンソーシアム) 2016-2020年度 臨床研究支援実績報告」

高尾 幸成 (ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部 企画戦略グループマネージャー ..... 7  
兼臨床研究グループマネージャー)

「COVID-19重症肺炎を対象とした治験における産学連携について」

佐藤 陽治 (JSRM理事) ..... 8

「再生医療等データ登録システムNRMD(National Regenerative Medicine Database)の構築と運営」

西村 邦彦 (武田薬品工業株式会社 ジャパンファーマビジネスユニット ジャパンメディカルオフィス ..... 9  
PMSストラテジックメディカルリサーチプランニング 主席研究員)

「一般名:Darvadstrocelの市販後調査におけるNRMD/PMSの利用について」

中條 光章 (アンジェス株式会社 安全管理部 部長) ..... 10

「コラテジェン筋注用4mgの承認条件評価とNRMD」

パネルディスカッション ..... 12

## 第2部

テーマ:

**「再生医療等製品のダイバーシティーヒト細胞の投与形態・投与方法」**

座長 森尾 友宏 (JSRM常務理事)

演者 丸山 良亮 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品審査部 審査役) ..... 14

「再生医療等製品の製品開発について(審査の視点から)」

澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科 教授) ..... 15

「心筋再生医療の実際と未来」

鈴木 龍夫 (JCRファーマ株式会社 理事) ..... 16

「テムセルHS注 -現状と課題-

弦巻 好恵 (ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー事業本部細胞遺伝子治療事業部 ..... 18  
CAR-Tサプライチェーンマネジメントグループ グループマネージャー)

「ノバルティスファーマの再生医療等製品への取り組み」

パネルディスカッション ..... 20

## 閉会挨拶

畠 賢一郎 (FIRM代表理事会長/ JSRM理事/ LINK-J運営諮問委員) ..... 23



## 澤 芳樹

JSRM理事長／LINK-J副理事長

## 再生医療をコロナ終息後の 発展の一助に

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)禍にあるなか、WEB開催という形ではありますが、本シンポジウムも第5回目を迎えることができました。開始時点ですでに600名を超える方が視聴されているなど、こういう機会をむしろポジティブに捉え、みなさんと連携していくことができればと思います。

COVID-19に関しては各国でワクチン接種が始まり、終息への期待が高まっています。なかでもイスラエルは臨床試験段階から全国民コホートを活用し、エビデンスをメーカーに提供しながら防疫を進めるという非常にユニークな戦略をとり、全世界から注目されています。同国は生活水準がさほど高いとは言えませんが、ベンチャーが非常に盛んで、世界の医療・軍事産業に大きな貢献を果たしてきました。常時、警戒態勢にある特殊な事情で培われてきた合理性が今回の対応にもつながっているように思えます。

一方、我が国に目を転じると国力不足は否めません。今後、各業界の一層の奮起が求められるなかで、我々が取り組んできた再生医療が一助としての役割を担うだろうと思います。今回のシンポジウムの重要性と意義はまさに、それに尽きるのではないのでしょうか。本シンポジウムが皆さまの連携に貢献できるよう心から期待し、開会の挨拶とさせていただきます。

# 再生医療等製品のプロセスの多様性からみた審査と安全対策



## 演者 佐藤 大作

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 組織運営マネジメント役

東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了。博士(薬学)。薬剤師。

平成4年4月厚生省入省。厚生労働省医薬食品局安全対策課安全使用推進室長、監視指導・麻薬対策課監視指導室長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部長を経て、同機構再生医療等製品審査部長。平成28年6月から厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長。平成30年8月から現職。

佐藤氏は厚生労働省監視指導室長の職にあった当時、医薬品医療機器等法(薬機法)の立ち上げに際して再生医療等製品という新カテゴリーの創出と条件付き早期承認の実現に尽力されてきた。その後のPMDAでの経験を踏まえ再生医療等製品の審査プロセスと製造販売後に関する課題について解説いただいた。

PMDAの業務は①健康被害救済、②審査、③安全対策から成り、審査に関しては、承認審査業務の前段階に当たるレギュラトリーサイエンス(RS)戦略などの相談と審査の2段階で効率化と審査期間の短縮を図っています。その甲斐あって、平成23年以降は世界最速レベルの審査期間を堅持し、平成27年度から日本版Breakthrough therapyにあたる「先駆け審査指定制度」を試行的に取り入れています。

本制度は、画的で高い有効性が見込まれ、なおかつ世界に先駆けて日本国内で早期開発・申請する意思を持った企業の製品を優先的に審査対象とするもので、通常12ヵ月かかる審査期間を6ヵ月に短縮することが可能です。令和元年の改正薬機法下で「先駆の審査等」に名称を変更し、PMDAによる相談事業の優先対応、事前評価の実施、開発支援などのインセンティブが明確に法制化されました。

### 再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度

再生医療等製品の治験計画届出数は右肩上がりが増えていきます。内訳をみると、およそ3分の1が悪性腫瘍領域、感覚器、中枢神経系、骨・軟骨、循環器が続きます。またRS戦略相談も増加するなど、アカデミアやベンチャーの熱意が見て取れる状況です。

再生医療等製品の特徴を一言でいうと「多様性」に尽きます。素材からして自家／

他家／iPS細胞、ウイルスベクター、遺伝子など多種多様で、製造技術や精製プロセスも千差万別、製品形態も細胞混濁液から細胞シート、最近では三次元構造の製品開発が進むなど枚挙にいとまがありません。さらに医薬品的な薬理作用をMOA (Mode of Action)とするもの、医療機器的な構造部分をMOAとするものなど、保険適用を考えるうえでも鍵となる部分も違いがあり一般的な医薬品等とは一線を画します。従って、規格試験のみで再生医療等製品の最終的な品質を確保することは困難であると言わざるを得ません。また製品自体がアンメット・ニーズに応じたものであり、希少疾患では無作為化比較試験を行うこと自体に物理的、倫理的な制約があるなど、従来の医薬品規制をそのまま当てはめると治験や審査期間が長期化するリスクが生じます。こうした課題への対応策として、平成25年の薬事法改正時に導入されたのが「条件及び期限付き承認制度」です。同制度は第Ⅱ相レベルで条件付きの承認を行い、上市後に改めて有効性安全性を検証するシステムで、導入後すでに3製品が適用を受けています。

### 再生医療等製品の品質管理のあり方～前臨床段階

再生医療等製品の承認プロセスでは、製品の品質に関わる資料、および非臨床・臨床データ、製造販売後調査計画など様々な資料の提示が求められます。PMDA

は品質管理などで検討・評価すべき事項を一般化したガイダンスや個々の求めに応じた助言を行っていますが、品質特性は規格値だけでは評価できない面が非常に多く、むしろ工程内管理や原料・工程の変動をどう的確にコントロールするかが品質管理のポイントとなります。

一例をあげると、原料及び製造工程で製品の品質を担保するには、開発初期から品質特性に関するデータを幅広く収集し、製法変更に伴う同等性／同質性評価に備えることが重要です。また、一般的な医薬品の場合、非臨床安全性評価で一般毒性評価や造腫瘍性評価など様々な毒性試験を行います。そもそもヒト細胞由来の細胞加工製品のケースにおいて、動物実験データが意味を持つのかなど、ケース・バイ・ケースで限界があることに留意する必要があります。実際、造腫瘍性の評価に関しては、使用細胞によって悪性形質転換のリスクに幅があるため、核型分析試験や軟寒天コロニー形成試験だけでなく、免疫不全動物を用いた試験など多様な選択肢がある一方、細胞特性や分化の状況によって試験期間が変動する可能性があり柔軟に対応する必要があります。

遺伝子治療用製品等の品質および安全性の確保についても同様で、ベクターまたは発現タンパク質に対する抗体産生や予期せぬ免疫反応が生じる可能性のほか、増殖性ウイルス発生の有無と臨床症状を定期



的に観察する必要があるため、開発計画段階で予め被験者の追跡調査計画を組み入れる必要があります。

また、遺伝子組み換え体をヒトに投与する場合は、カルタヘナ法（遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律）の第一種に相当するため、使用に際して事前に策定した防御策を規制当局に提出し、評価確認を受ける義務が生じます。

### 臨床試験の限界と 製造販売後調査の重要性

臨床試験でも個々の製品特性により試験デザインが異なり、比較対照群の適切な選択や侵襲を伴うことによる盲検性確保の困難さ、あるいは非対照試験で実施する場合に適切な閾値をいかに設定するかなど、一般的な医薬品の治験計画とは異なる課題が出てきます。再生医療等製品では、プラセボ対照など同時対照試験の設定が難しく外部対照との比較が許容されることがありますが、その場合も群間比較の妥当性と客観性の確保が課題となります。

こうした点を踏まえると承認までの臨床試験には限界があり、これを補うためには製造販売後のフォローアップとリアルワールドデータの集積が必須です。日本の再生医療等製品承認制度の信頼性は、承認後に科学的な評価を継続できるかに懸かっているといっても過言ではありません。

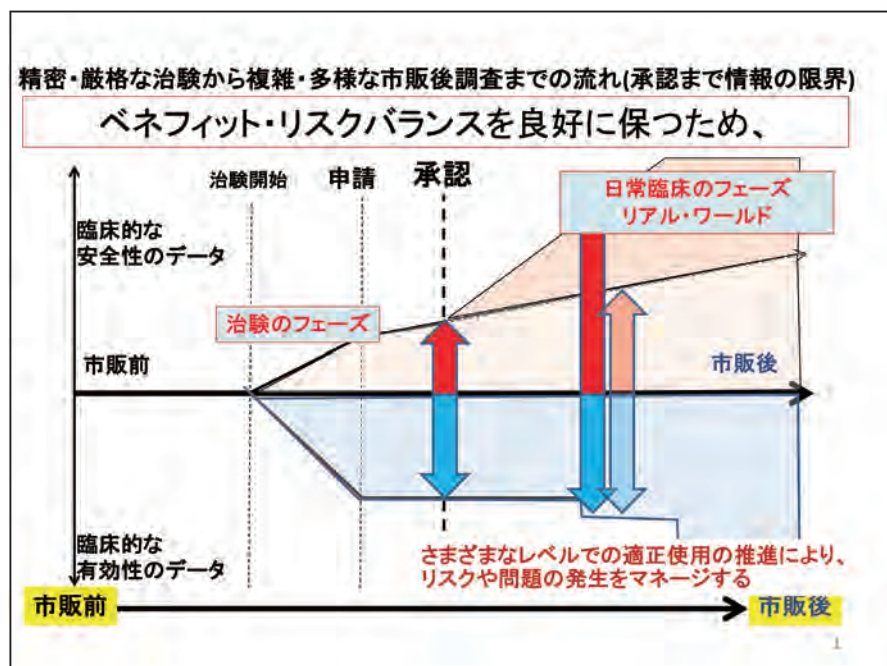
図に治験から製造販売後調査までの流れを示しました。リアルワールドでは管理された治験とは異なり、ベネフィット・リスクバランスが状況次第で変化するため、リスク管理計画(RMP)の策定が必要です。ヒト体細胞加工製品、キムリア（一般名:チサゲンクルユーセル）を例にすると、承認に際しては、一般的な医薬品の市販後監視活動の範囲に追加的な安全監視活動として、医療データベースを利用したモニタリングと製造販売後臨床試験および長期追跡調査として15年以上のモニタリングが義務づけられました。

現在、一連の臨床試験～製造販売後臨床試験で利用できるデータベースとして、日本再生医療学会に協力いただき、同学会のNRMD (National Regenerative Medicine Database)によるレジストリデータを集積するシステムが稼働しています。2015年9月に承認されたヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞(ヒト体性幹細胞加工製品:テムセルHS注)では、製造販売後調査に際し日本造血細胞移植データセンターと日本造血細胞移植学会が実施する「造血細胞移植医療の全国調査」の登録管理プログラムである「TRUMP」とNRMDおよびPMDAの患者登録システムが連携する形で全例調査が行われています。

実際、Genome integrationリスクを踏まえると、再生医療等製品の製販後調査期間はケース・バイ・ケースで全例調査を計画する

必要があり、医療関係者や学会の協力が不可欠となります。PMDAではレジストリをより活用していただくために、2019年から事前の使用計画相談に対応し始めました。相談内容の多くは外部対照群の設定などレジストリの質向上と信頼性確保のための助言を求めるもので、必要とされるデータのレベルに合わせて相談に応じています。

企業とアカデミアが協働でリアルワールドデータ(RWD)を構築・活用する動きは、世界的な流れでありICH(医薬品規制調和国際会議)でも、RWDを利用したGCP Renovationに関する議論が進んでいます。ともすれば我々は製品開発のゴールを承認におき、申請データを優先しがちですが、本来、承認は製品のライフサイクルの「スタート」です。特に再生医療等製品においては、製造販売後の適切な管理と対応、およびRWDの収集と適正使用の周知徹底などが重要な意味を持ちます。アカデミアや企業、および現場の医療者と一体となり、日本発の製品を大事に育てていけるよう今後ともご協力をお願いいたします。



図



### 座長 岡野 栄之

LINK-J理事長／JSRM副理事長

慶應義塾大学医学部卒業。医学博士  
慶應義塾大学医学部助手、大阪大学蛋白質研究所助手、米国ジョーンズホプキンス大学医学部研究員、東京大学医科学研究所助手、筑波大学基礎医学系教授、大阪大学医学部教授を経て2001年より慶應義塾大学医学部教授(現職)、慶應義塾大学医学部長(2015～2017)、2017年より慶應義塾大学医学研究科委員長(現職)

## 再生医療臨床研究促進基盤整備事業(ナショナルコンソーシアム) 2016-2020年度 臨床研究支援実績報告



### 演者 森尾 友宏

JSRM常務理事／東京医科歯科大学医学部附属病院 発生発達病態学分野 教授

1989年 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業

1991年 米国ボストン小児病院免疫学部門・博士号取得後研究員

2004年 東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センター長

2014年 同大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野教授

2016年 同大医学部附属病院周産期母子医療センター長

2017年 同大医学部医学科長

2018年 同大創生医学コンソーシアム長

2019年 同大未来医療コンソーシアム・免疫疾患ユニット長、同大医学部附属病院難病治療部長

2020年 副理事・副学長(企画・改革担当)

2016年から運用されている再生医療ナショナルコンソーシアムの事業の一つである臨床研究支援事業では基礎研究から、臨床試験計画、実施など段階ごと申請手続きや品質管理などに関する支援を行っている。本日はこれまでの実績を踏まえ、同事業の概略を簡単に紹介いただいた。

日本再生医療学会では、2016年より国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の事業支援を受け、再生医療ナショナルコンソーシアムを運営しています。

本コンソーシアムは関連学会を含めたオールジャパンで再生医療等製品の臨床研究のノウハウとデータの集積を目的に設立され、関連学会のみならず再生医療実現拠点ネットワークに属する医療機関とも連携し、臨床研究の推進に寄与することを目指しています。

このうち臨床研究支援事業では、基礎研究段階から非臨床試験、臨床研究・治験の準備、治験の開始という一連の段階ごとに、申請の手続きや現場での品質管理、臨床研究での審査内容、特許の取得など多岐の領域に応じる人材を配置し、適宜、支援を行っています(図)。

### アカデミアの利用が一服し、企業の支援が増加

2016～2020年の総支援件数は75件で、内訳はアカデミアが6割、企業4割でした。このうち、目的達成は47件で28件が現在も支援を継続しています。再生医療等技術のリスク分類でみると第一種分類が48%と半数を占め、続いて第二種(25%)、第三種(11%)、その他(16%)です。第一種について経時的にみっていくと支援開始当初の16～18年はアカデミアの利用が7割以上を占めた一方、19、20年は企業の

利用のみで、アカデミアはシーズが豊富な一方、臨床研究に関しては成熟段階にまで至っていない可能性が示唆されました。

支援実績では、やはり臨床研究・治験の準備と開始に当たっての相談事例が多く、PMDAの事前相談をクリアするために支援とアドバイスをを行った結果、早々に治験が開始された例もあるなどアカデミアが持つノウハウと技術が企業の創業支援につながっています。

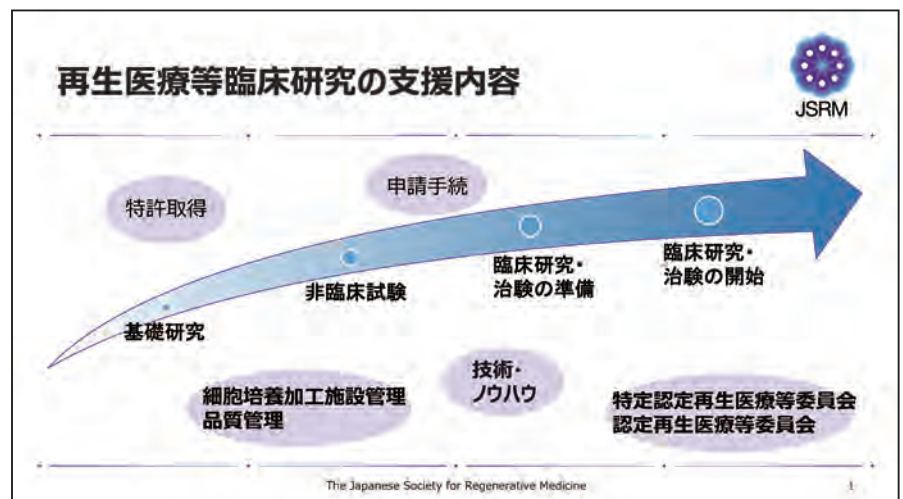
そのほか間接的な支援として、アカデミア向けには歯科領域及び整形外科領域におけるPRP(Platelet Rich Plasma)療法に関する再生医療等提供計画(治療)のひな形の作成と公開、また特定認定再生医療等委員会の運営およびパイロット委員

会の運営支援などを行ってきました。また、佐藤陽治先生が中心となり「ヒト幹細胞等加工再生医療製品の品質及び安全性評価に共通の基本となる技術要件・基準・留意事項」(ミニマム・コンセンサス・パッケージ:MCP)を作成、昨年の「再生医療」11月号に掲載された後、本年1月20日、AMEDのHP上で公開しています。

<https://www.amed.go.jp/content/000075909.pdf>

### 産学官が一体となり互いに学ぶ機会に

以上、駆け足でご紹介してきましたが臨床研究支援事業は産学官が一体となることでアカデミアが持つ技術やノウハウを提供



図



できた一方、技術の応用については企業との協働のなかでアカデミアが学ぶ機会が多かったと思われます。臨床研究支援は

ナショナルコンソーシアム事業のなかであつて、今後もニーズの拡大が見込まれるため、学会としてどう展開していくかが将来へ向け

た大きな課題であると感じています。

## COVID-19重症肺炎を対象とした治験における産学連携について



### 演者 高尾 幸成

ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部 企画戦略グループ マネージャー  
兼 臨床研究グループ マネージャー

1999年 京都大学工学部工業化学科卒業  
2001年 京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻修了  
2001年 興和株式会社 入社  
2007年 金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻修了 博士(医学)  
2007年 オンコセラピー・サイエンス株式会社 入社  
2009年 京都大学IPS 細胞研究センター(現IPS細胞研究所)入職  
2015年 ロート製薬株式会社 入社、再生医療研究企画部 企画戦略グループ マネージャー  
2019年 同 再生医療研究企画部 企画戦略グループ マネージャー  
兼 臨床研究グループ マネージャー

ロート製薬株式会社では保有する間葉系幹細胞を用いた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)重症肺炎に対する再生医療等製品の開発に関し、JSRMより相談支援を受け、異例のスピードで臨床試験開始に至った。一事例としてプロセスを紹介いただいた。

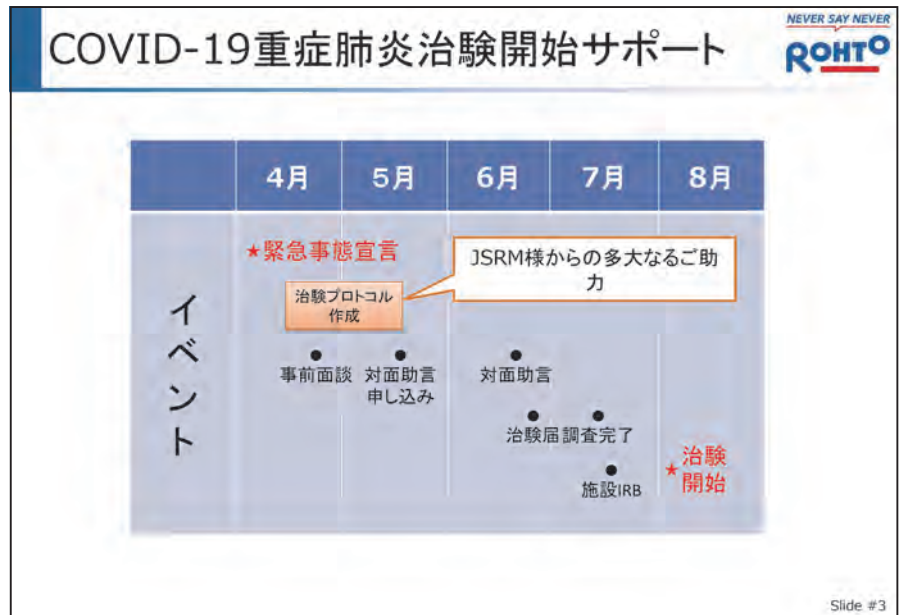
ロート製薬株式会社ではCOVID-19という未知の感染症を相手にした際、いかに早く重症肺炎に対する治療法を確立し、治験を進めるかという視点でJSRMに相談を行いました。

図に一連の経過を示しました。昨年4月の第一回緊急事態宣言の只中で、弊社が保有している間葉系幹細胞を用いた治療の可能性を探るためJSRMに相談に伺ったことが発端です。

### 自社のシーズをCOVID-19重症肺炎に緊急応用

当時は肝硬変患者を対象とするADR-001の第I相試験が終了し、肝硬変患者に対する静脈内投与の安全性データが収集された段階にあり適応拡大を検討していたのですが、その際、COVID-19重症肺炎への応用が狙上に乗りました。しかし、肝硬変とCOVID-19重症肺炎は全く別の病態であり、どこまで既存の安全性データを援用できるのか大きな懸念がありました。そこで特に安全性の面から間葉系幹細胞の治療がCOVID-19重症肺炎に応用できるのかを議論させていただきました。

有効性に関しては未知の疾患であるが故に適応患者像の想定が一企業の立場



図

からは難しく、対象患者を設定できずにいたのですが、JSRM所属の先生方からご助言をいただき、最終的に人工呼吸器を装着され、なおかつ急性呼吸不全、高流量酸素吸入を行っても十分な血中酸素濃度を得られない患者を対象とすることで決着をみました。

安全性では除外基準に関し具体的な助言をいただきました。COVID-19は重症化すると播種性血管内凝固症候群(DIC)

から血栓症が生じやすいため、DIC診断基準の感染症型で4点以上の患者、あるいは深部静脈血栓症の患者を除外することとしました。また、投与間隔に関しても細胞の安全性と有効性の期間を踏まえ、隔週投与をご提案いただき最終プロトコルへ反映しています。

今回、未知の感染症に対する再生医療等製品を利用した新たな治療法の確立と

いう、従来とは全く異なる次元の試験デザインを組むにあたり、JSRMがこれまで培ってこられた知見や多様な視点から適切な助言をいただき、さらにPMDAとの相談のなかでも多大なご助力をいただいたことで、無事に臨床試験へ進めることが叶いました。

### スピード対応と専門家の助言に大きな意味

今回のケースで特筆すべきメリットは、

異例の早さで臨床試験をスタートできた「スピード感」でした。COVID-19の病態と細胞特性を踏まえたうえで、安全かつ適正なプロトコルを開発できたほか、細胞治療のポテンシャルに関するデータが不足するなかで、有効性に対し背中を押していただいた点も非常に大きな意味があったと考えております。

COVID-19重症肺炎患者は2021年1月現在、1000人前後で推移しており、ある

意味で希少疾患といえるでしょう。こうした希少疾患でプロトコル開発から承認を見据えた適切な助言をいただいたことは、本プログラムが企業にとっても大きな価値をもたらすものだと考えます。この場を借りて、改めまして御礼申し上げますと同時に、他企業のみなさんも是非一度、ご利用されることをお勧めして終わりとさせていただきます。

## 再生医療等データ登録システムNRMD (National Regenerative Medicine Database) の構築と運営



### 演者 佐藤 陽治

JSRM理事/国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長

1995年、東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。米シンシナティ大学でポスドクとして循環器薬理・生理学研究に従事した後、1998年より国立医薬品食品衛生研究所に勤務。2016年より現職。現在、日本再生医療学会理事として、再生医療等データ登録システムNRMDの構築を担当。なお、再生医療イノベーションフォーラムとのAMED官民共同研究「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究」(MEASURE)の代表も務める。専門はレギュラトリーサイエンス・薬学・薬理学。趣味は登山。

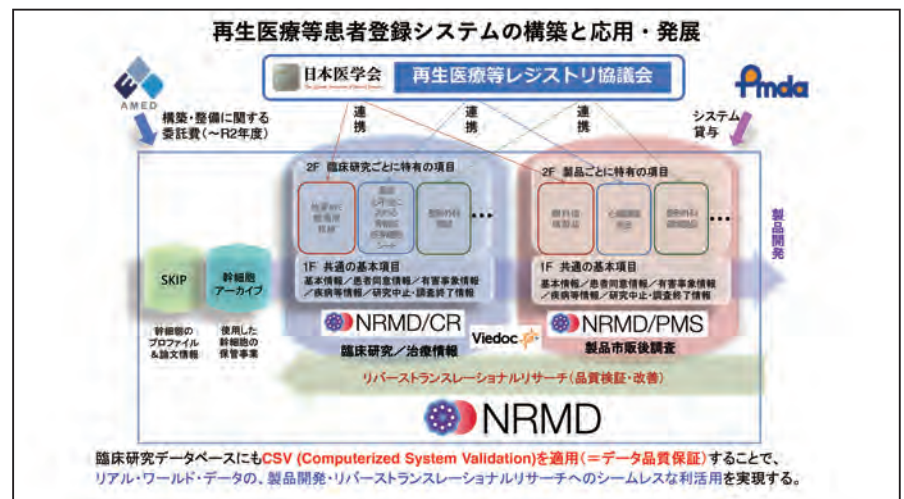
産学横断的なオールジャパンの医療データベースであるNRMDは進化途上であり、産学双方のニーズを踏まえて構築が進んでいる。本日はNRMD構築の経緯とその概要を紹介するとともに、運用に際しての将来的な目標をうかがった。

現在、我が国には再生医療等製品の条件・期限付き承認制度があり、承認後は製造販売後調査による有効性と安全性の検証が義務づけられています。また、「再生医療等安全性確保法」のもとで個別の臨床研究データも集積されていますが、データの品質が薬機法の水準に劣るため、薬事承認手続き上では利用できないケースが多いという課題がありました。これに関連し、2014年7月4日付けの厚生労働省「再生医療等製品患者登録システムのあり方に関する検討会報告書」では、「製造販売業者が製品毎に患者登録システムを構築するのではなく、学会、製造販売業者及び行政が協力して、横断的な患者登録システムを構築し、活用することが効率的である」との一文が記載されました。

### NRMDの構造と運用方法

NRMDは、一連の流れを受けた日本医療研究開発機構(AMED)の委託でPMDA

のEDC(CSV対応によるデータベースシステム)を基に構築されたデータベース(DB)です。プラットフォームにViedoc社のEDCを



図



採用し、臨床研究DB (NRMD/CR)と再生医療等製品市販後調査DB (NRMD/PMS)から構成されており、2017年度より運用を開始しています。CRとPMSはともに2階構造で、1階部分には共通の基本項目、2階部分には製品別、研究別、疾患別項目が設けられています。臨床研究DBにも品質保証のためにComputerized System Validationを適用することで、リアルワールドデータを製品開発やリバーシ・トランスレーショナルリサーチに活かせる運用を目指しています(図)。

再生医療は多様な領域にまたがる医療であり、2階部分の項目設定には各領域の専門的な知識が要求されます。このため日本医学会の下部に組織された「再生医療等レジストリ協議会」がNRMD/CRとPMSの入力項目設定を担うことになりました。2階部分の登録項目の検討・決定に際しては、

企業からの要請を受け、日本医学会加盟の各学会から派遣された委員で構成される協議会内の「再生医療等レジストリ委員会」の中で入力項目が議論され、その結果が企業にフィードバックされる仕組みとなっています。

企業では個々にEDCを利用してきましたが、医学的に意味のある有用性を評価するには情報を一元管理することが不可欠であり、厚生労働省も多くの医療機関にNRMDへの参加を呼びかけています。また、AMED研究費による再生医療等の臨床研究はNRMD/CRのデータ登録が採択条件になっています。導入の際に準備いただきたいことは、①秘密保持契約の締結、②実施計画書等のドキュメントにNRMDへの登録、利用を明記すること、③JSRM提供のひな形に添った説明同意文書の作成の3点です。

### 薬事GPSP基準の品質を確保することで開発へは必ず

NRMD/CRは薬事のGPSP基準に沿ったもので、対照群のデータも同じ品質が担保されるので過去の対照群のデータを以降のヒストリカルコントロールとして活用することも可能です。対照群の設定が困難な疾患についてもPMSに重点をおいた研究開発をデザインすることで、従来型のRCTに依存しない開発環境が整えられるものと期待しています。将来的には2018年に施行された「次世代医療基盤法」に則り、NRMDに蓄積された情報を開発および安全性確保に有効活用できるよう、システムを整備していきたいと考えております。関係者の皆様には、今後ともご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

## 一般名:Darvadstrocel の市販後調査におけるNRMD/PMSの利用について



### 演者 西村 邦彦

武田薬品工業株式会社 ジャパンファーマビジネスユニット ジャパンメディカルオフィス  
PMSストラテジックメディカルリサーチプランニング 主席研究員

- 1994年：武田薬品工業株式会社  
Clinical Development (Planning, Medical writing and Monitoring)
- 2007年：武田薬品工業株式会社 主席部員/  
Chief Monitor, Clinical Development (Monitoring: CRA)
- 2009年：武田薬品工業株式会社 主席部員  
(Clinical Planning and Medical Writing)
- 2013年：Takeda Bio Development Center Limited Project Leader  
(Project Management Division)
- 2014年：武田薬品工業株式会社 Asia Project Leader  
(Project Management Division)
- 2015年：武田薬品工業株式会社 主席部員  
(Strategic Medical Research Planning, Global Medical Affairs-Japan, Japan Oncology Business Unit)
- 2017年-現在：武田薬品工業株式会社 主席部員  
(PMS Strategic Medical Research Planning, Japan Medical Office, Japan Pharmaceutical Business Unit)

武田薬品工業株式会社では、クローン病に伴う肛門複雑瘻孔治療剤「Darvadstrocel」の日本国内承認を目指すにあたり、自社DBではなくNRMD/PMSを使用している。使用に際してのメリット、デメリットの考察を紹介いただいた。

武田薬品工業では現在、TIGenix社(本社:ベルギー)より導入したクローン病に伴う肛門複雑瘻孔治療剤「Darvadstrocel」の国内承認を目指し第Ⅲ相臨床試験を実施しています。本剤はヒト(同種)脂肪組織由来の幹細胞懸濁液で、炎症性メディエ

ターのプライミングに反応して、免疫調整作用を示すと推定されています。国内での再生医療等製品の申請は初めての経験であり、NRMDの利用に際してはプレPMDAミーティング等で基本的な質疑を行わせていただきました。そのうえで、関連3学会に

委員の派遣を依頼して「レジストリ協議会」を立ち上げ、プロトコル等の詳細な内容について意見交換をさせていただいております。

### 国際共同試験との整合性に苦慮

国内試験の「J-INSPIRE」試験は、当初、

欧州で進行中のレジストリ試験「EUCAN INSPIRE」に組み入れる予定でしたが、同試験の有効性評価項目が10項目前後あり、日本のPMS=患者登録レジストリの枠組みの範囲内で実施するのは難しいとされたため、最終的には「EUCAN INSPIRE」に合わせられる項目のみを最大限に合致させた形で計画を立案しています。

NRMD/PMSは基本的に2階建て構造で、1階が横断的共通項目、2階が製品独自の項目に当てられます。2階部分がどこまでPMS=患者登録レジストリとして許容できるのか、その辺りをPMDAとの事前面談でも確認してきましたが、今後はレジストリ協会と議論を重ねていきたいと考えています。

システム要件の課題についてです。法規制上の要件や実施要件は、何ら問題はありません。一方、最終データの扱いに関しては電子的な原本の指定について所有権を含めた検討が必要です。構築、保守サービスなどJSRMで実施するDM運用業務については、弊社が選定したCROが孫請けする形になりました。このほか、ユーザーに対するeラーニングの受講および記録の管理は可能である一方、ヘルプデスク1次窓口が無い場合、別途DMCROで設定が必要になります。また、コーディング機能は有しているものの、現時点では使用実績がない、署名履歴から担当医を指定してメールを配信するなどの複雑なメール配信システムは実装できないなど、実際の運用に際しては本システム

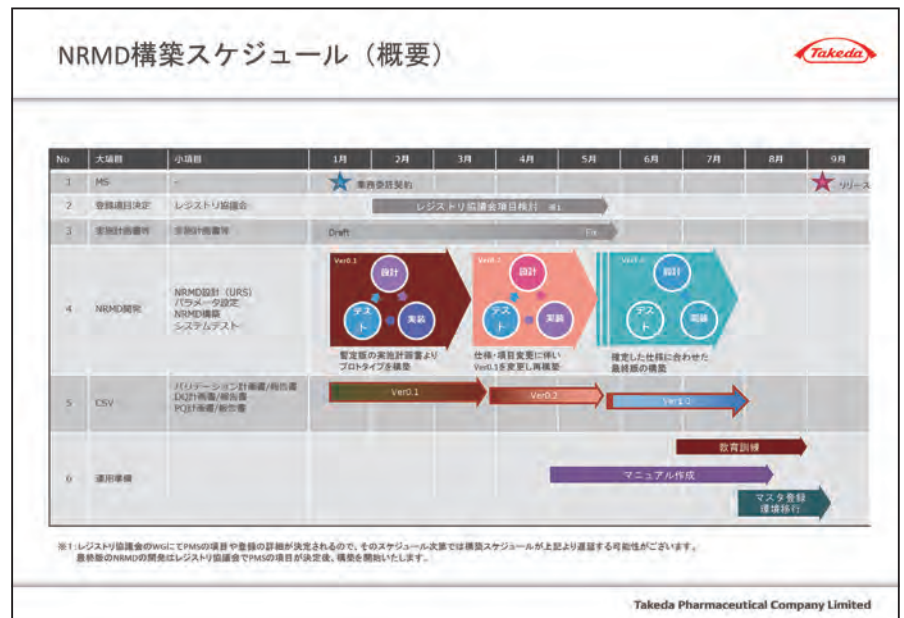
外での実施手順を検討する必要があります。皆さまの関心が高いであろうPMSデータの所有権については、PMS期間中と終了時点で帰属先を変更する案がでていますが、現在のところ検討中です。ただ、利用権は弊社に帰属するため大きな問題はないと考えます。

### NRMDのメリットはGPSP適合性調査負担の軽減

一方、NRMDを採用するメリットですが、2019年にPMDA主催のGPSP教育研修講座で伺ったところ、GPSP適合性調査に

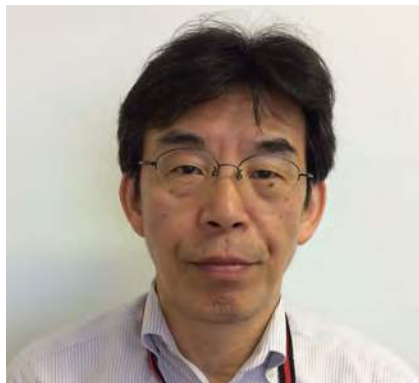
ついては全ての適合性調査項目をスキップすることが可能であるとの話をいただきました。従って、この部分の負担は軽減できるのではないかと思います。

図はNRMD構築スケジュールの概要です。メーカーの基準からするとEDC構築のリードタイムが長い場合、あと数ヶ月間は短縮していただければと利用しやすいかと思われます。今後はNRMDの採用案件が増えると思いますが、まず弊社が先行して交渉させていただき、後に続く企業のためにブラッシュアップできればと考えております。



図

## コラテジェン筋注用4mgの承認条件評価とNRMD



### 演者 中條 光章

アンジェス株式会社 安全管理部 部長

新潟大学大学院理学研究科修了。中外製薬株式会社およびノバルティスファーマ株式会社において学術・メディカル部門での業務に従事し、現在はアンジェス株式会社安全管理(兼医薬情報部)でコラテジェンの承認条件評価の企画・実施管理に従事。東海大学医学部生理科学で交感神経刺激による冠循環制御に関する研究。

アンジェス株式会社は2019年に条件及び期限付承認の要件として、NRMDを利用し調査を進めている。その経験から、NRMDが抱える課題と将来展望についての考察を紹介いただいた。

弊社のコラテジェン筋注用4mgは遺伝子治療用製品のうちプラスミドベクター製品に当たります。市販のベクター構造にヒトHGF cDNAを組み込んでおり、虚血部位に筋注投与することで筋肉内に取り込まれて血管新生を促すことで組織の虚血が改善されます。

重症下肢虚血の潰瘍を伴う閉塞性動脈硬化症(ASO)患者16例(プラセボ群5例)を対象に潰瘍の縮小率をプラセボと比較した国内臨床試験では、例数が少ないものの有効性が認められました。この試験を含む4つの臨床検討で有効性が認められています。しかし、例数が少なく二重盲検比較試験が1件という点で有効性が推定に留まると判断されたため、2019年2月、5年間の条件・期限付きで承認されました。申請と審査過程でPMDAより、①製造販売後使用成績比較調査を実施し、有効性を検証する、②同調査のデータは基本的にNMRDに登録することが条件とされました。

製造販売後使用成績比較調査はコラテジェン投与全例と保存治療例の2群間比較で、主要評価項目は登録12週後の潰瘍の完全閉鎖率です。副次評価項目は実薬投与群の下肢切断および生命予後で最長5年間の観察期間などを設けています。無作為化しない非盲検の調査であるため、患者選択バイアス、評価バイアスなどの問題がありますので、これを最小化するためITT集団での傾向スコアを用いた重み付け推定法によるロジスティック回帰分析で解析することとしています。

### データの所有権や費用面の明確化が課題

製造販売後調査の目的はリサーチクエスチョン(RQ)に対する回答を見いだすことで、従来型の大規模調査からRQに的を絞った

調査が主流になっています。つまり、網羅的に臨床データを収集することから、RQに特化した臨床データを集積する計画であります。

現在実施しているNRMDを利用した調査の課題の一面をまとめました。まず、承認期限が終了した後、収納されたデータは学会が管理・保持することになると思いますが、データ構築費用の取り扱いは現段階では全く不透明です。プラットフォームとして採用されたViedocは、元々臨床研究用に設計されているようで、製造販売後調査のためにカスタマイズしにくい面があります。また、今回のViedocでのEDC構築・維持管理コストは民間ベンダーより高額だと思います。NRMDへの登録同意取得に関しては企業の負担になること、将来のデータベースとしての品質が不明で、GPSP以上の品質が必要か否かは議論の余地があるように思います。また、NRMDに収納されたデータの二次利用において、企業が定めたデータ

取扱いと乖離が生じた場合、互いの集計、解析結果に齟齬を来す恐れがあり、それにより何らかの問題が起きる可能性があります。一方、製造販売後調査で集積されたデータには制限もあり、また、基礎あるいは臨床研究が発展するにつれ評価の仕組みそのものが変容すると思われるので、次の開発に向けての参照に値するか否かについては疑念が残ります。

苦言ばかり申し上げましたが、再生医療等製品の将来を見据えた場合、データの一元的な集約は大きな意味があるのは自明です。今後のよりの確な製品評価ができるよう、先行製品として後に続く企業に道筋を示せるよう、条件及び期限付承認の課題について回答していきたいと考えます。

### 企業から見たNRMDの課題

- NRMDに収納されたデータの所有権
  - ・ データ集積への投資
- EDC (Viedoc) セットアップ費用と維持費用 (ライセンス・保守・ヘルプデスク)
  - ・ Viedoc以外の選択肢がない
  - ・ EDC構築費は5倍、維持費は2.5倍
- NRMD登録の同意取得
- GPSP基準以上の品質担保 (?)
- NRMDは原データであり企業加工データと異なる
- 製造販売後調査での収集データが次代の参照になるか
  - ・ 例) 12週後の潰瘍所見は十分としても24週後潰瘍所見についてはデータは皆無
  - ・ PMDA構築DBは満足

図



## NRMD CR/PMSの課題と将来展望～ 産学のコラボレーションは何を産み出したのか

講演に続くパネルディスカッションでは、引き続き岡田潔氏に座長をお願いし、5名の演者により再生医療ナショナルコンソーシアムが産み出してきた成果とNRMD CR/PMSの今後の課題について活発な意見交換が行われた。



### 座長 岡田 潔

JSRM常務理事／大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院  
産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ 特任准教授

2002年佐賀医科大学卒業、2010年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。2011年より厚生労働省で研究開発振興業務に、2012年から医薬品医療機器総合機構で再生医療等製品の審査業務等に従事。2013年より大阪大学医学部附属病院未来医療開発部特任講師として、診療と並行して、医薬品等開発の橋渡し業務等を実施。2015年より同部講師、2017年より同部未来医療センター副センター長として勤務。2019年より現職となり、日本再生医療学会理事も務める。

**岡田** それではパネルディスカッションに移りたいと思います。まず、JSRM主体で設立された再生医療ナショナルコンソーシアムと企業との協働で何が産み出されてきたのか、ご意見をうかがいます。森尾先生、佐藤先生、アカデミアの立場からいかがでしょうか。

**森尾** 非常に月並みですが、産学官民連携の具現化が一番大きな成果だと思います。アカデミアが持つノウハウと技術をもって実際のプロトコルの作成やアドバイスに繋がった点などは、学会自体に多様性に富む人材が集まり連携してきた実績が、そのまま良い産学官民連携につながったものと思います。企業側から具体的なご指摘、ご要望が上がっている点も両者の距離が近づいてきた証拠ではないでしょうか。

**佐藤陽** 立場が違う関係者が連携することで、互いの立場や思考様式、何が不足しているのかを正しく認識できたことが大きかったと思います。我々としても本業ではない部分での研究支援やDB構築を経験したことで、利用者の課題と我々の経験、知識が不足している面が明確になってきました。それがこの共通プラットフォームの良い点です。

**岡田** 企業側からのご意見はいかがですか。

**高尾** やはり企業には適切な競争があるので、その企業文化のなかで開示共有できるプラットフォームと独自のナレッジとのバランスの落とし所が重要だと思います。例えば、私が発表させていただいた臨床研究支援でも、独自に保有している秘匿情報をつまびらかにしながら相談することもありました。当然、秘密保持契約も重要ですし、

それを過剰に守りすぎても共通プラットフォームの特色を生かし切れない可能性があります。そうした意味で学会が主体となってバランスをとっていただけるのは、非常に有り難いと思っています。

**岡田** 企業と学会のそれぞれの強みを生かすことができれば、開発がよりスピードアップする事例になると思われますね。西村さんはいかがでしょう。

**西村** 弊社は通常のPMSでのViedoc使用経験がありましたので、欲張りさえしなければ、何ら問題なく使えるシステムだと思っています。ただ、グローバル企業の場合、Preferred vendorでEDCを固定して使用しているケースが多いと思いますので、全メーカーが参加するには、共通プラットフォームの利用で得られるバリューを提示することが必要ではないでしょうか。今回の我々の経験でも、PMS患者登録レジストリの評価項目をグローバル基準の10項目からどんどん削り、最終的に5個以下に納めた実情があります。専門家から評価していただいたうえで、カスタマイズ部分にも柔軟に対応できるシステムになるとより間口が広がると思います。スケールメリットが生じることで最終的にランニングコストもお値段も下がってくるでしょう。ちなみに弊社のケースでは、通常利用しているEDCより安価でしたので、ほくほく顔で依頼させていただいた次第です。

**中條** 苦言を申し上げたいのではなく、ある程度の制限があることを指摘したかったのです。弊社のケースでは、独自に関連学会の先生方に協力を仰ぎ調査計画を作成しました。JSRMがイニシアティブをとって支援いただければさらに良かったなと思います。所管が変わる端境期で、分科会もなく官学から十分な支援は頂戴できなかったと



思います。今実施している製販後調査が、産官学が納得できるものであるかについては、正直明言はできません。

**岡田** 確かに規制の端境期で難しい面があったかと思います。今後、日本医学学会にPMDAの分科会等の機能が委譲されるので、そこで十分に議論を尽くすことで企業側が自信をもって臨床評価や市販後調査を実施できる仕組みが必ず生まれてくると期待しています。

## NRMDに関する課題の1つは所有権・利用権の所在

**岡田** 先ほどのレクチャーでは企業からNRMDへの要望がいくつか出てきました。佐藤先生、改善策や今後の展望はいかがでしょう。

**佐藤陽** まず所有権または利用権の問題についてですが、現時点では基本的に企業側が入力している期間中は、企業に所有権・利用権が帰属しています。ただ、先ほど中條さんが指摘された通り、調査終了後の帰属は未決定な状態です。対応策として3つ選択肢を用意しています。1つはJSRM、NRMDに寄託していただく。2つ目は、所有権・利用権はそのまま企業に帰属し、データをこちらに預けていただく、3つ目は、私たちとしては本来、避けたいのですが、データを企業側にお返しする、この3つの選択肢から製造販売後調査が終了した段階、あるいは終了前に議論することにしていきます。したがって、あまりご心配するには及ばないと思われれます。また構築費用に関しては工数で変動するので、なかなか「〇〇円です」と言えないのが悩ましいところです。我々も経験豊かなCROに伍していかなければならないと思いつつも、なかなか追いつけないところではありますが、引き続きよろしくお願いいたします。

**岡田** JSRMも資金豊富な組織とはいえませんね。

**佐藤陽** 先駆け審査指定制度のようにベンチャー企業に対して9割引という画期的なことができれば良いのですが、今の段階では困難な状況です。今後の努力課題にしていきたいと思えます。

**岡田** ありがとうございます。臨床研究支援については、ロート製薬株式会社に利用していただきました。企業側から、どうぞ覧になったでしょうか。

**西村** 臨床研究支援という枠組みから外れるかもしれませんが、弊社が計画しているPMSは、基本的に特定使用成績調査に準じたかたちでワンアーム設計にしています。ただ、社内でも議論が成熟してきていますので、今後は比較対照群を置いた使用成績“比較”調査という形での設計もあるかと思われます。また、レジストリに関しては先生方がデータをお持ちだと思いますので、そのプロトコルに合わせたヒストリカルコントロールデータをマッチアップし、最終的に患者背景でマッチアップしたうえで解析できるような付加的なサービスを相談でき

るとありがたいと思います。利用間口も広がるのではないのでしょうか。

**中條** 臨床試験も臨床調査も問いに対する回答を導くためのものですから、企業の思惑はあるにせよ、医学的、科学的な背景は必要です。そういう意味では産学協同で委託業務としてうまく回るのであればいい話です。ただ、費用面の課題に加えて、データ解析やDMを別途CROに依頼するのではなく、包括的にデータ管理していただけるよう、運用管理のノウハウの蓄積と構築をお願いできればと思います。

**岡田** データ調査の項目設定や研究支援のあり方について、森尾先生いかがでしょう。

**森尾** 解析支援という提案は1つの視点かなと思われしました。また先ほどのお話にあったように、JSRM自体に基礎、臨床、工学系、規制系と多様な専門領域の会員が所属しており、情報・知識量は非常に豊富だと思われれます。その智慧を集めながらNRMDと連携してよい臨床試験を構築していくことが可能ではないのでしょうか。

## 製造販売後調査におけるNRMDの利活用方法

**岡田** 臨床研究支援を利用いただいたロート製薬株式会社として、製造販売後調査でのNRMD利活用に関し、ご意見はありますか。

**高尾** まさに臨床試験が終わったところですが、先ほど指摘があったようにシステムの選択肢がないというのは企業として確かにやりづらい面があります。我々も常にViedocを使っているわけではないので、これまでの臨床試験からのシームレスな動きを考えると、オプションがあっても良いのではないのでしょうか。また弊社独自の指標を設けているケースで、果たして次の他社がそれを利用する意味があるのか否かも疑問が残ります。この辺りはこの病態にはこの指標というようにレジストリのゴールド・スタンダードを定め、それに添ってデータ収集を継続していけば後進企業にも有用であろうと思えます。基本的に何かしらの基準がないと、逆に使いづらい部分があるのではないのでしょうか。

**佐藤陽** 高尾さんが言われたように、確かに2階建て構造ではなく、中2階をつくった方がよいという話にはなっています。要するに、一般的な共通項目の上に特定の疾病領域に共通の項目を作成し、その領域に関しては皆で利用しようというものです。ちょうど、今議論しているところでしたのでありがたいご指摘でした。

**岡田** 臨床研究支援によるトランスレーショナルリサーチの促進、DBの活用等による新たな再生医療等製品の開発につながるリバー・トランスレーショナルリサーチを推進して行くなかで、再生医療等製品の開発の正の循環ができれば良いのではないかと思います。今後とも、学会と企業との産学連携を進めていけるよう、ぜひともご協力ください。これで第一部のセッションを終了させていただきます。

## 再生医療等製品の製品開発について(審査の視点から)



### 演者 丸山 良亮

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査役

2001年 昭和大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

カナダ カルガリー大学医学部薬理学教室 博士研究員

2005年 国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部 リサーチレジデント

2008年 国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部 流動研究員

2008年 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部基準課 調査専門員

2012年 生物系審査第二部 主任専門員

2015年 再生医療製品等審査部 審査役

PMDAでは、再生医療等製品のダイバーシティを念頭に、多種・多様な原材料・製品の品質管理を審査している。具体的な製品事例を挙げて、情報へのアクセス方法、開発の進め方についての留意点を解説いただいた。

再生医療等製品は、多種多様にわたる製品が開発されており、PMDAでは、臨床現場における使用(用法・用量・使用方法)を考慮し品質管理方法を審査しています。

細胞・組織採取時の原料の品質が最終製品の品質に直結するため、審査の対象になります。最終製品の品質については、細胞・組織の受入れから、具体的な原料の処理内容、工程管理、品質管理の内容を明らかにすることが必要です。原料となる細胞・組織の採取から品質を担保するため、複数の副構成体からなる製品(コンビネーション製品)があります。ここで2製品の例を示します。

### 関連学会が中心となって適正使用に関する情報を提供

まず、ヒト(自己)骨格筋由来細胞シートであるハートシートは、主構成体と骨格筋輸送用の容器等4つの副構成体からなります。使用方法に関しては、調製が不要なもの(Ready to use)と、院内で調製が必要な製品がありますが、本製品は移植前に院内で調製が必要な製品となり、添付文書上でも情報提供されています。適正使用に関しては日本心臓外科学会が中心となり使用要件基準が作成されています。

最近、承認されたヒト(自己)角膜輪由来角膜上皮細胞シート「ネピック」も同様で、主構成体と組織運搬セット、前処理液ボトルの2つの副構成体からなります。本製品も移植時に院内で調製が必要な製品となり、添付文書上でも情報提供されて

います。適正使用に関しては日本眼科学会等の関連学会が中心となり使用要件等が作成されています。

PMDAでは再生医療等製品の適正使用の観点から、厚生労働省主導で「最適使用推進ガイドライン」(図)を作成、PMDAのホームページ上で公開しています。現時点ではキムリア点滴静注、ステミラック注の2製品で作成され、公開されています。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>

### 前処置薬等含め製品の用法・用量・使用方法を審査

このほか再生医療等製品の使用の際、種々の前処置薬、併用薬、または有害事象

の対処薬を使用する必要がある場合は、これらの医薬品も審査する必要があることに留意ください。例えばキムリア点滴静注は、製品の生着を促す目的で前処置としてリンパ球除去化学療法がおこなわれます。フルダラ静注用50mg(以下、フルダラ)を例にすると、「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」という効能又は効果が追加され、キムリア点滴静注のCAR-Tのリンパ球除去化学療法において、リンパ球除去化学療法に用いる薬剤の用法・用量を添付文書に記載しています。

このほか免疫抑制薬では同種細胞の拒絶抑制、術後の炎症抑制、抗生物質では術後の感染予防、生体組織接着剤では移植片の固定等の様々な医薬品を併用薬として用いる場合があります。免疫抑制薬、抗生物質等の医薬品について承認された

効能・効果、用法・用量の範囲であるのかどうか、範囲外であれば、追加のための対応を考慮する必要が出てくることは留意いただきたいと思います。

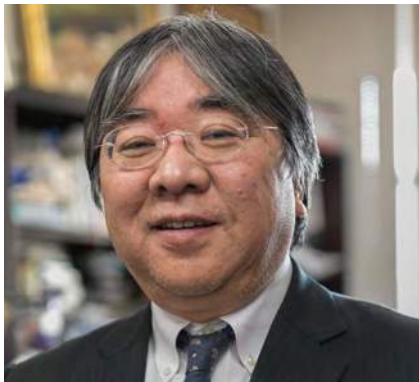
### 治験段階から審査を意識した情報収集を

再生医療等製品は実用化までの開発期間が短いため、細胞・組織採取、製品使用

方法、投与後・移植後の管理について逡巡している間に承認申請を迎えてしまうケースが多数あります。早期承認を目指すのであれば、適切な使用方法を確立するために少数例の治験段階であっても情報をいかに収集するかが鍵になります。承認時にどのような併用薬の手当ても必要となるのかを十分に検討をしながら開発を進めていただきたいと思います。このほか、審査にあたっては

承認事項のほか、添付文書や資材等の様々な情報提供ツール、製品使用を適正におこなうためのトレーニングツール、あるいは市販後に医療現場へのフィードバックをいかに行うかなども着目し、承認に向けて審査をしています。

## 心筋再生医療の実際と未来



### 演者 澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科 教授 / JSRM理事長 / LINK-J副理事長

1980年大阪大学医学部第一外科入局、1989年-1991年ドイツMax-Planck研究所心臓生理学部門、心臓外科部門に留学、2006年より大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科主任教授(現職)、大阪大学では医学部附属病院未来医療センター長、臨床医工学融合研究教育センター長、附属病院副病院長、未来医療開発部長、国際医療センター長、医学系研究科長・医学部長などを歴任、一般社団法人日本再生医療学会理事長なども兼務。

シート工学技術を使った自己骨格筋芽細胞シートが再生医療等製品として承認され、心不全に対する再生治療が始まった。これまでの経緯を振り返り、同様の流れで取り組んでいるiPS由来の心筋細胞シートの開発、治験、それらにまつわる様々な課題についてお話いただいた。

心臓の再生は、20年以上前から心筋内に様々な細胞を注入する方法が試されてきましたが、実験レベルでは細胞のポテンシャルはあるものの、現段階では未だ工夫が必要です。2000年頃からスタートした自己骨格筋芽細胞を移植した多施設プラセボ対象無作為化試験のMAGIC試験では有効性を示せず、むしろ不整脈を起こすなど心筋への細胞注入は非常にリスクが高いことが報告されました。

そこで注目されたのがシート工学技術で作成した細胞シートを使い組織的に細胞を心臓表面に移植する方法です。2000年から研究を積み重ねた結果、注入法より圧倒的に細胞移植の効率が高いことが示され、2007年に臨床研究を開始し、2014年からスタートした企業治験を経て2015年に薬事承認、2016年からハートシート(TCD51073)として保険適用されています。

### 細胞シートで出荷か、凍結細胞で出荷か

ハートシートは患者から採取した骨格筋から、骨格筋芽細胞を培養・凍結保存し、シート状にして移植手術を行う手法です。採取した骨格筋は、テルモのCPC(細胞培養加工施設)で培養された後、規定に従いシート化そのものは各施設のCPCで行います。

当初はシート化した後に出荷するか否かの議論があったのですが、シート状で出荷するにはQCのハードルが上がることから、凍結細胞で出荷し各施設でシートを作成する方法を採りました。現地でのシート作成は移植の一手段であり、製品はあくまで凍結された細胞であるところがポイントで、このあたりが審査のなかで議論されました。また、CPC施設が各医療機関に必要な点も指摘されましたが、CPCの普及につながらないかという面で議論をしてきました。幸い2020年に本治療法は虚血性心筋症に対し

内科的コントロールと比較し明らかに生存曲線を変え得ると報告できた次第です。

本来、再生医療として私たちが期待するのは、ハートシートのサイトカイン療法も十分に有効性を保ちつつ、さらに違う次元での再生医療です。ちょうど本治療法の臨床試験が始まった頃から山中伸弥先生が頭角をあらわし、2007年にヒトiPS細胞を作成されました。2008年から山中先生と共同研究が始まり、現在では非常にポテンシャルの高いiPS由来の心筋細胞シートを作製できるようになりました。

### 医師主導治験と製品化に向けた議論

図に医師主導治験の流れを示しました。まず、京都大学において臨床グレードで作製した細胞を利用し、大阪大学でマスターセルバンクを作製します。その都度、細胞を取り出して分化誘導した後に精製、洗浄します。この間、未分化細胞の除去という非常に

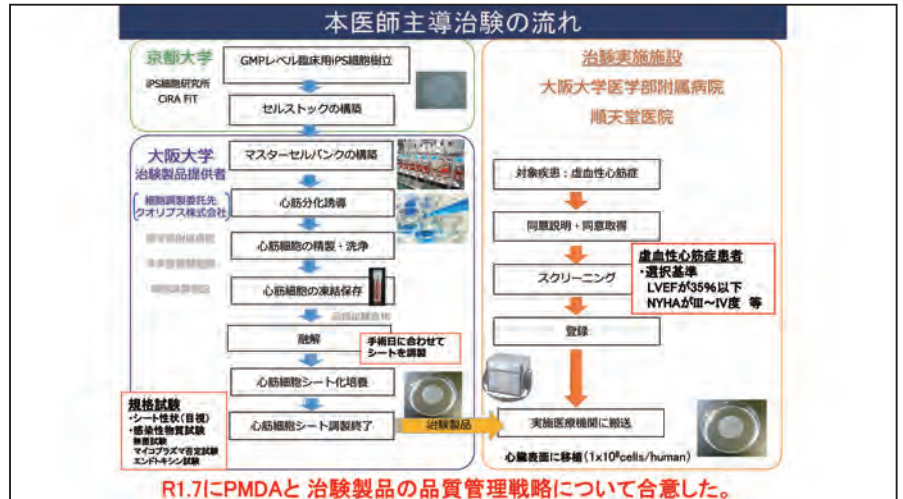


ハードルが高い工程が入り、最終的に凍結保存した細胞を融解してシートの調製を行い、手術日に剥がして利用します。

従来は細胞の採取からシートの調製までが大阪大学内で完結していたため、多施設の治験に向けてどう規格化するかが課題でしたが、2019年11月にPMDAとの合意のうえ治験に入りました。今後、順天堂大学や国立循環器病研究センターが治験に参加する予定です。最終的な申請に際してはシート化しての出荷を前提とすべきではないかと考えていますが、審査の内容がまた変わってくるため、最終的な製品化に向けた議論をしているところです。ハートシート移植は完全に心臓拍動下の手技なので、これに見合う製品として審査いただくことは非常に重要だと思われま

### 心不全治療における再生医療等製品の位置づけ

心不全治療には様々な治療薬と心臓移植や人工心臓等がありますが、この中間を



図

補う再生医療等製品の開発が進むことで一連の治療がつながり、心不全治療法が確立していくのではないかと思います。一連の開発で我々が学んだ点は、どの細胞ソースを選ぶのか、細胞移植をどう実施するか、そしてまたリアルワールドでいかに適応患者を選択するのかなどでした。今後、臨床試験

のなかでこれらに回答、証明しながら推進していくことが非常に重要だと思われま

## テムセルHS注 — 現状と課題 —



### 演者 鈴木 龍夫

JCRファーマ株式会社 理事

1978年東京大学農学部を卒業後、田辺製薬(現田辺三菱製薬)入社。20年近く、創業研究に従事後、薬事部門に異動し、多数の品目の承認申請業務を経験。2008年に当社入社後、2018年の常務取締役退任まで、信頼性保証本部長、薬事部長を兼任し、バイオ医薬品、再生医療等製品の承認申請、薬価申請などの薬事全般の業務を主導。現在は当社理事として、再生医療関係の業界活動を担当。現FIRM理事。

テムセルHS注(以下、テムセル)を題材に、ドナーセルバンク(DCB)での品質担保、価格算定、生産性の向上、低価格性製法等のポイントを解説いただき、さらには診療報酬に加算されない医療機関への負担という点等、上市後から新たに発生した課題についてもお話いただいた。

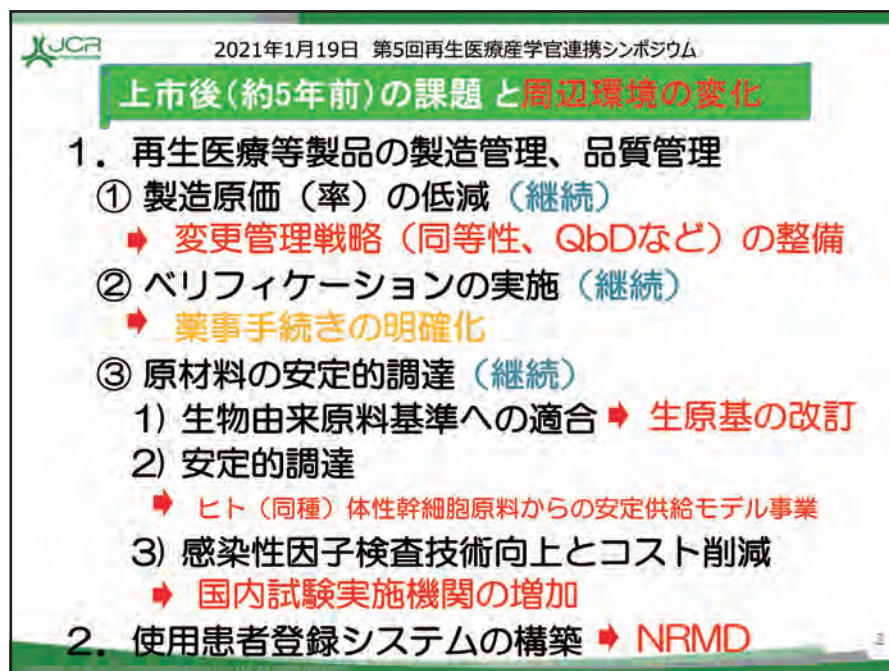
テムセルは、ヒト(同種)の骨髄由来間葉系幹細胞を主成分とした再生医療等製品です。2015年9月に「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を効能・効果又は性能として承認、2016年2月より販売を開始しました。本品は上市後の課題として製造管理や品質管理を含めた生産性の向上等が挙げられていましたが、周辺環境

としては徐々に整備されています(図)。

本品のような骨髄由来間葉系幹細胞を主成分とした再生医療等製品は、製造管理、品質管理に関連して出発原料(骨髄液)の不均一性が製品に影響を及ぼします。骨髄液から間葉系幹細胞を分離、培養してDCBとして液体窒素気相下で保存し、DCBの1バッグから拡大培養を繰り返し最終製品

とします。稀に原料由来と考えられる染色体異常等でOOS(規格外)の細胞が発生しますが、その際はDCBの段階で廃棄し次のロットの製造に移ります。出発原料の増殖能が低くDCB段階で収量が少なくなる場合は、廃棄はせず製造を継続しますが、最終的な製品の収量が少なく製造原価も上がることから生産計画の変更が必要に





図

なります。原料の性格上、出発原料の選定の段階で選別することは非常に難しく、DCB段階での判断となります。そうした状況でも、安定的な製造を行うことは継続的な課題であると考えています。

### 保険償還算定の課題

テムセルは発売後5年を経過し6期目に入りました。2019年は売上高が31億円に達し、対象患者数から推測してほぼピークだろうと思われます。必要なロット数に対する生産能力が既に限界に近づいているため、来期は製造設備の拡張を予定しています。一方、価格が医薬品を例として原価計算方式で算定され期待どおりの価格ではなかったことが影響し、事業としては厳しい状況が続いています。

医薬品の原価計算方式の場合、通常、医薬品企業において過去3年間の実態調査を行い、その結果を踏まえてそれぞれの経費率が算定されます。本品は製造原価

自体も査定を受けたいえ、製造経費率38%をもとに算定されていますが、液体窒素気相下での輸送という全く新しい流通システムを構築したにもかかわらず、通常どおりの流通経費率6.8%しかいただけなかったことが響き、期待した額には届きませんでした。

算定方式については、2019年12月に薬業三団体の日薬連(日本製薬団体連合会)、PhRMA(米国研究製薬工業協会)、EFPIA(欧州製薬団体連合会)から次期薬価制度改革に対する意見が出されており、多種多様な製品特性から医薬品と同様の流通経費率を適用することは困難であり、流通経費率も含め再生医療等製品独自の算定方式を検討すべきという提言が出されています。

### 生産性向上や低コストとなる工夫が必要

上市後も製造原価の低減を含めた生産性の向上が継続的な課題だと思っています。

ただ、再生医療等製品の製造方法等を開発の後期以降に大幅に変更することは非常にリスクを伴います。今後、同等性のガイドライン等が整備されてくれば状況が変わると期待されますが、現状では、開発期間の短縮という時間的な制約があるなかで、早期に低コストの製法を確立することが事業性を向上するうえでは重要であると思います。

### 医療機関の負担軽減も新たな課題に

さらに本品の投与に関わる細胞調製、投与に関わる諸経費は、診療報酬として算定されておらず、医療機関の負担になる点が新たな課題だと思われます。たとえば本品を使用するには投与液調製のためにクリーンベンチ、ウォーターバス等の設備機器、生理食塩水やシリンジ等の資材の準備、それから投与に必要な輸血セット等の準備が必要であり、投与前の調整作業では解凍操作が本品の細胞の生存率に影響することからウォーターバスで急速に解凍することから始まり、生理食塩水による希釈し、調製後は3時間以内に投与するなど様々な手順が要求されます。また、投与に際しても細胞が沈殿しないよう輸注バッグを手で緩やかに揉んで混ぜ、投与速度は1分間に4mLを目安に緩徐に点滴静注するなど管理が必要です。

現時点で調整から投与までの準備と作業については診療報酬が認められてないことから、医療機関の負担が本品の使用を阻害する要因になる可能性があり、弊社としても医療機関に負担がかからないよう何らかの手当てがされることを望んでいます。弊社の製品のみならず再生医療等製品においても同様の問題が存在するものと予想されます。

# ノバルティスファーマの再生医療等製品への取り組み



**演者** 弦巻 好恵

ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー事業本部細胞遺伝子治療事業部  
CAR-Tサプライチェーンマネジメントグループ グループマネージャー

東北大学薬学部薬学科卒業

キリンビール(株)医薬事業本部、キリンファーマ(株)、協和発酵キリン(株)にて、抗がん剤、細胞治療などの製品の臨床開発、製品戦略を担当。

2012年8月ノバルティスファーマ(株)入社

CAR-T細胞療法キムリア開発当初からプロジェクトのプロジェクトリーダー。

2018年10月からCAR-T supply chain managementのJapan headとして従事。

<関連団体>

FIRM(再生医療イノベーションフォーラム) 規制調和部会 部会長、国際委員会 副委員長

主に2つの細胞・遺伝子治療製品を題材に、医療機関での採取、プロセッシング、あるいは投与に関する取り組みと、病院側の負担等を中心とした課題や、ほかの再生医療等製品に共通する診療報酬等の課題についてお話しいただいた。

ノバルティスファーマ株式会社(以下、ノバルティス)では、低分子医薬品、生物学的医薬品に続く第3の柱として細胞・遺伝子治療に取り組んでいます。細胞・遺伝子治療では2製品が出ており、1つはex vivo、もう1つはin vivoになります。

ex vivo製品ではCAR-T細胞療法のキムリア(一般名:チサゲンレクルユーセル)があります。CAR-Tは、キメラ抗原受容体(CAR)でCD19を認識するように人工的に改変した受容体ですが、当社の場合共刺激分子として4-1BBを加えて、T細胞の増殖と持続性を増強させた第2世代のCAR-Tと呼ばれるものです。がん細胞を死滅させた後もエフェクターT細胞またはセントラルメモリーT細胞として体内で存在し続ける可能性があり、1回の投与で生涯にわたりがん細胞を死滅させ続けることから、リビングドラッグとも呼ばれています。

## ex vivoの遺伝子治療で病院側に必要なこと

CAR-T治療では原材料を自家で採取・調製するため病院側に製造管理や品質管理の基準、GMP/GCTPの概念を準用していただく必要があります(図1)。組織体制と文書体系に関する概要書、設備・機器管理、作業標準手順とトレーニング記録や、逸脱事項や是正プロセス、変更管理、文書と記録の管理、患者識別子の管理といった管理体制を整えていただきます。

それとともに機器要件としてアフエー

**病院側に必要な要件**

管理体制	機器要件
<p>製造管理及び品質管理の基準 (GMP/GCTP省令<sup>*)</sup> の概念を準用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>組織体制と文書体系に関する概要書</li> <li>設備・機器管理</li> <li>作業標準手順とトレーニング記録</li> <li>逸脱事項の原因調査と是正プロセス</li> <li>変更管理</li> <li>文書と記録の管理</li> <li>患者識別子の管理</li> </ul>	<p>以下、主な要件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アフエーラスシステム (単核球採取)</li> <li>CD3+細胞数1数用のフローサイトメーター</li> <li>遠心分離機</li> <li>ISO (国際標準化機構) クラス5の環境下で細胞調製可能なクラスII安全キャビネット</li> <li>プログラムフリーザー</li> <li>気相式液体窒素冷凍庫(-120℃以下)</li> </ul>

上記について製造販売業者が実地で確認後に必要なトレーニングを実施し、要件を満たし品質取り決め締結によりアフエーラス部門の認定取得となります。その過程において、各関連部門の責任者および担当者に対して再生医療等製品情報担当者による定期的な訪問を通じて進めて参ります。

\* GMP省令 (医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令) ; GCTP省令 (再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令)

NOVARTIS | Reimagining Medicine

図1

シス、細胞採取の機械の規定、検査機器、またISO(国際標準化機構)クラス5の環境下で細胞調製可能なクラスIIの安全キャビネットの設置、プログラムフリーザーや、-120℃以下の冷凍庫を病院側で準備していただきます。さらに、主治医と紹介元の先生のほかに、原材料の採取や調製を担当するアフエーシススタッフ、細胞処理スタッフが重要です。またCAR-Tコーディネーター、ソーシャルワーカー、また投与後には看護師さん、輸注スタッフ等、多くの方が関与するチーム医療が必要です。

## 治療施設認定プロセス

CAR-T細胞療法の導入に当たっては治療施設を認定しており、大きく原材料を採取する施設と、投与施設の2つを認定しています。原材料採取の施設では、実地での

評価を行ったあとに監査、その結果に基づいて是正・予防措置計画を出していただきます。また、アフエーシスや細胞調製、オーダーシステムに関するトレーニングも併せて行います。

投与施設では副作用マネジメントが必要となりますので、安全性のトレーニングと確認テスト、オーダーシステムに関するトレーニング、それに加えてPMSに対するご協力や、キャンセルポリシーに対する合意等も締結します。これら2つがそろったうえでCAR-T細胞療法を提供いただける施設認定というステップを踏んでいます。

## in vivoの遺伝子治療における対策


in vivoの遺伝子治療については、2020年3月にゾルゲンスマ点滴静注(一般名オナセムノゲン アベバルボベク)という遺伝子



治療製品が承認されています。本剤は、遺伝性疾患で乳幼児の主な死亡原因となる脊髄性筋萎縮症(SMA)という指定難病を対象としています。SMAは正常のSMNタンパクが欠損しており、オナセムノゲン アベパルボベクというSMN遺伝子を運動ニューロンに導入したSMNタンパクが長期間安定して発現することにより、本疾患を改善します。カルタヘナ第一種に指定されていますので、病院の取り扱いが非常に煩雑になります。患者の隔離や投与後の管理等も必要となることから、再生医療イノベーションフォーラムで手技料タスクチームを立ち上げ、活動してきました。

### 再生医療等製品の診療報酬に関する課題と取り組み

再生医療等製品として承認された製品に共通する課題は細胞調製や投与に際しての診療報酬点数の評価基準がない点あげられます。例えば、ハートシートなど自家の再生医療等製品の場合には骨格筋採取、血清採取が必要ですが、骨格筋採取の診療報酬点数が低すぎるほか、血清採取の点数はありません。また、ステミラックについては末梢血採取に対する点数はあるものの、かなり低いことが課題になります。また、ハート



## 再生医療等製品に対する診療報酬上の課題

再生医療等製品の品質を担保するために、病院では人員・機器などの体制を整備し、製品に応じた適切な対応を取る必要があるにもかかわらず、医療機関における行為に対する診療報酬が付いていない

**<実態>**

**細胞加工製品**

- 患者自身の組織・血液を採取する行為に対し、侵襲性や医療機関における手間に応じた点数が付いていない。
- 医療機関における「細胞調製」に対する診療報酬がない。
- 最終製品を移植するにあたり、医療機関における手間に応じた点数が付いていない。

**遺伝子治療用製品**

- カルタヘナ1種に該当の場合、医療機関の体制・運用に対する点数が付いていない。
- 投与の複雑性に対して十分な点数が付いていない。

**共通（施設体制）**

- 専用の機器の購入、使用、維持が必要（冷凍庫など）な場合、すべて医療機関の負担となっている。
- 医療機関の設備（CPCなど）・機器の使用が必要な場合、すべて医療機関の負担となっている。
- 再生医療等製品管理室（情報・製品の管理）の設置が必要とされている（常勤1名の設置が必要）。
- 品質管理体制の整備（書類、人員、組織体制）が必要な場合、すべて医療機関の負担となっている。
- 院内連携、院外連携（他院、業者など）に対するリソースが必要な場合、すべて医療機関の負担となっている。

図2

シート、キムリア、テムセルは院内で細胞調製を行う必要がありますが、細胞調製に関する点数は付いていません。投与に関しても、手技に見合った点数がついておらず、テムセルやステミラックについては点滴注射と同等の点数しかついていません。コラジェンも複雑性に見合った点数とはいえ、弊社のゾルゲンスマについてはカルタヘナ対応ということで、病院ではいろいろな準備をする必要がありますが、それに対する点数がまったくないという課題があります。

図2に再生医療等製品を適切に提供

するにあたり、阻害要因となる診療報酬上の課題を上げました。細胞加工製品、調製や採取に対するもの、遺伝子治療製品に関するものがありますが、共通の課題としては専用の機器、例えばフリーザー等の購入が必要な場合でも医療機関の負担となっており、またその設備を使うことに対する点数もありません。また、再生医療等製品の提供にあたり品質管理体制の整備が必要な場合でも、すべて医療機関の負担となっており、今後、産学官が一緒に議論をしていければと思っております。

## 再生医療等製品の開発から導入、実臨床での投与・管理に関わる課題

講演に続くパネルディスカッションでは、引き続き森尾友宏氏に座長をお願いし、ご講演いただいた4名の演者にパネリストとしてご参加いただき、改めて開発に関わる問題点、課題、その対策等を中心に議論を展開した。



### 座長 森尾 友宏

JSRM常務理事／東京医科歯科大学医学部附属病院 発生発達形態学分野教授

**森尾** 今回、PMDAの丸山さんから再生医療等製品の開発の進め方の留意点をお話いただき、アカデミアの澤先生からはiPS由来の心筋細胞シートを題材に、開発に関する重要なポイントについて解説していただきました。JCRファーマの鈴木さん、そしてノバルティスファーマの弦巻さんからは、様々な問題を提起していただきました。問題の多くは再生医療自体が医療者、病院、企業が一体となって採取プロセッシングから投与まで行っていくこと、そして、それぞれ多様性のある製剤を扱っていることからきていることが理解できました。

まずは再生医療等製品の開発に関わるご苦労、問題点、課題ですね。再生医療等製品を医療現場に導入されるときの課題、あるいは医療現場で実際に投与、実施いただくことに関する課題について企業の方からの問題意識を提起していただき、それを医療者である澤先生、PMDAの丸山さんより回答や意見をいただく形でディスカッションをしたいと思います。まず鈴木さんからいかがでしょうか。

**鈴木** テムセルは2003年頃に米国より技術導入して開発をした製品で、すでに培養技術についてもある程度、確立していたため、すぐに治験に入るといった状況でした。国内に導入してから製法をいろいろ検討する余裕がなく、現在製造している技術はわりと古い、第1世代のものです。承認後、製法のマイナーチェンジはしていますが、なかなか原価低減までには至っておらず、講演でもお話したとおり事業性としては厳しいところがあります。開発時点でも新しい技術をすぐに導入できるようなガイドラインに整備されることを望んでいます。

**森尾** 低価格化あるいは改良という点で、規制側からも指標を出していただくということですね。弦巻さんからはいかがでしょうか。

**弦巻** CAR-T療法にあたっては、リンパ球除去化学療法や、トシリズムのような副作用マネジメント対策といった周辺の薬剤も課題になってきます。アフエーシス、細胞調製にあたり、治験のときはいくつかの製品を提供していましたが、市販のときにはCAR-Tだけではなく、周辺の薬剤をどう押さえていけば良いのかも分からず、かなり議論をしてきました。そのあたりで道標になるものがあると、開発企業も、悩まず取り組んでいけたと思います。

**森尾** やはり再生医療等製品には改変のために様々な技術が入ってきたり、改変事項が多くなりますね。もう一つは、合併症に対する薬、あるいは前処置薬等、この辺もセットで考えていかなければいけないときに道筋をうまく示せるような「最初からこうしておくことややすい指針のようなものがあると良い」というご指摘ですが、いかがでしょうか。

**丸山** まず、同等性の評価や変更の話ですが、治験段階や承認申請直前で変更するケースもあります。今後承認製品が増え、同時に一部変更承認申請（一変）がかなり増えることが予想されます。確かにその同等性の評価方法を指針として示せると早い段階から対応しやすいという意見もあります。細胞、もしくは遺伝子治療の同等性/同質性のガイドラインの議論は少しずつ進んでいるとは思いますが、多種多様な製品があって一律に示すのが難しい場合があります。

例えば、3ロット以上の試験成績を提出してくださいといっても「もともと製造ロットが潤沢にないのですが、どうしますか」というケースもあるなかで、指標を厳密にガイドラインとして出したほうがいいのかなど、議論するポイントは未だかなりあるというのが率直なところですね。

前処置等についても、キムリアのケースのように一変が必要に



なってくる部分、開発者のみでは対応ができずに薬剤のステークホルダーと調整し、一変及び添付文書の改訂作業が必要となりますので、多大な業務であることは認識しています。開発促進の観点では早めに「この方向性をお願いします」と示せるのが一番良いと思っています。ただ、まだその段階には至らず、治験段階から前処置等の薬剤の一変の可能性がある場合は早めに検討を始めるよう、お願いしています。

## 医療側より細胞製品の同等性について

**森尾** 開発に携われて来られた澤先生のお立場からは、さらに改善したい、あるいはこの辺を変更したいことなど、いかがでしょうか。

**澤** iPS細胞に関しては、ロット、一変、造腫瘍性試験を重点にPMDAの方々と頻繁に議論し、学術研究のもとに示したデータについて非常にご理解をいただき、感謝しております。

結局、iPS細胞の場合は細胞数と造腫瘍性は、細胞が多ければ多いほどハードルが上がるわけで、細胞数が少ない製品と同じレベルではないことはつくづく分かりました。そうすると、最終製造細胞数が減る分だけロットが変更になり、改めて造腫瘍性試験が必要となります。これではコストがかかりますが、実際のところ医師主導治験の段階ではそこまでとはとても考えが及びませんでした。当然これまでに培われていなかったレギュレーションでしたので、安全性が担保できる説明に足りるレギュラトリーサイエンスを構築するのに5年かかるなど、この点で障害が多かったという印象があります。

もう一つは、製造していく過程で治験を始めようとした段階で開発の進行によって、一変が生じます。これはまさに再生医療等製品の特徴の一つだと思います。同等性の考え方へのご理解を示唆していただくようにPMDAとお互いに突き合わせて議論しながら進めてきたわけですが、これまで我々のように大量の細胞を使った事例がなかったこともあり、相当、苦勞をしました。我々の経験が礎となって、今後の製品に生かされるガイドラインが徐々に構築されていくべきだと思っています。

**森尾** ロット、一変、そして造腫瘍性試験を含めた安全性試験で、丸山さんが言われたように、それぞれ指標が違ってくるという特性もあるので、安全性については、これを勘案しながら作り込みを一緒にできればと思います。

**澤** 今、我々は造腫瘍性試験が外挿できるような指標が重要であると考えています。間葉系幹細胞は1ロットが大きいので、あまりロットのことを考える必要はありませんが、心筋のiPS細胞となると大変な苦勞がかかります。自家の場合は、そもそも1ロットずつですので、大変重要です。

もう一つ、GMPという考え方が細胞治療にあまりヒットしていないようです。製造工程で求められる検査回数が多いに多すぎて、これによって製造費が非常に上がってしまいます。GMPレベルの各工程

でのチェックは臨床研究なら最初と最後でも良いのではないかと、またどこまで必要なかを改めて議論をしていただきたいと思っています。ぜひPMDAと厚生労働省に考えていただくことが重要と思いますが、いかがでしょうか。

**森尾** 原料と工程が品質をコントロールする点では、非常に大きなことなので避けては通れないと思うのですが、いかがでしょうか。

**丸山** 製造実績が鍵ですので、原料由来、工程の理解がまだそこまで達していない段階で、逸脱がどれほど起きているのかにもよると思います。相談事例をみると、作り込みを重視して、最終製品の出荷試験を減らす管理方法が良いのか、あるいは作り込みよりも、出口の最終製品の品質がそろっていれば良いでしょう、という2通りの考え方があるようですね。

GMP、GCTP的な考え方をすると最終製品の品質に加え、「作り込みの段階は大事だ」と言ってしまうがちな傾向がありますが、実績ベースでどこを省略できるのかを考えながら、アドバイスや審査をしています。これを具体的に言語化するとガイドラインとしては微妙な言葉になり、解釈に幅をもたせるような表現になってしまうために悩ましいところではあります。

## 再生医療等製品を大きく育てるために

**森尾** 再生医療等製品の品質を担保するには最終的に医療者が関わる部分があり、現場でQuality by design (QbD) に持っていきけるのかどうかは今後の大きな課題になると思います。鈴木さん、弦巻さん、いかがですか。

**鈴木** 今いろいろお聞きしまして、価格算定についても、再生医療等製品にはダイバーシティがありますので、一律の算定方式はなかなか難しいのではないかと考えております。ですから、新しいアイデアが必要になってくると思います。

それから、佐藤大作先生がおっしゃっていますが、医薬品の規制を適応するのは非常に難しい。医薬品では均一な出発原料で、品質の均質性を保ったなかで製造を開始しますが、生物由来原料では出発原料の不均一性が製品に影響する場合、その辺が非常に難しいと思っています。再生医療等製品独自の考え方を少し示していただければと思っています。

**弦巻** やはり再生医療の原材料のばらつき、そこが結局、最終製品に影響するところは本当に実感しています。それを医療機関でやっていただくところにおいては、これまで以上にしっかり対応いただくことが必要になるので、一緒に治療を作り上げていくように進めていかなければいけません。現状、必要な経費や原材料に対して企業から医療機関に資金を支払うスキームがない状況ですから、診療報酬で十分にカバーできるような仕組みになるように議論していきたいと思っています。

**森尾** このご要望に対して、澤先生、いかがでしょうか。

**澤** 今日のタイトルのダイバーシティにあるように、そもそも再生医療はダイバーシティだから再生医療学会があります。「世界に冠たるレギュレーションができたことを改めて実感しながら、皆さんで力を合わせていこう」というのが一番の本質であると思います。ダイバーシティを認識しながら、規制や審査を受けたうえで製造し、われわれ医療者自身が医療行為として合理的に進めていくべきだと思いました。

**森尾** PMDAの佐藤大作先生のほうからも「再生医療等製品を生かすも殺すも、使い手と企業の方々がどう製品を育てていくのか」とありましたが、それに尽きるのではないのでしょうか。そういうなかで澤先生がおっしゃったように、開発者、医療者、企業、PMDA、規制当局の方々が連携をして育てていく姿勢が必要であることを、本ディスカッションを通して実感しています。

皆さま、ご参加いただきまして、ありがとうございました。登壇者の皆さまにもお礼を申し上げます。



## 畠 賢一郎

FIRM代表理事会長／JSRM理事／  
LINK-J運営諮問委員

1991年広島大学歯学部卒業。その後、名古屋大学大学院にて培養口腔粘膜細胞を用いた口腔内組織再建に関する基礎的・臨床的研究に従事。加えて、骨再生、末梢神経再生、循環器等、さまざまな組織再生医療の開発に携わる。口腔外科としては顎変形症、口蓋裂の集学的治療を専門とし、再生医療との橋渡し研究を模索した。2002年より同大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センター助教授。2004年(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング取締役就任。研究開発、経営を通じてわが国の再生医療の発展に注力した。同企業では、わが国初の再生医療等製品である自家培養表皮に加え、自家培養軟骨、自家培養角膜上皮を上市した。2017年より同社代表取締役社長執行役員。

## After COVID-19の 議論爆発に期待

初めてのWEB開催という形ではありましたが、途中700名を超える皆さまにご参加いただき深く御礼申し上げます。

本会のタイトルでございます「産学官連携の実現」は再生医療等製品を用いた再生医療に不可欠であり、さまざまな役割をもった方々の総合力で実現するものだと思っております。そういった意味で、まさに双方向のコミュニケーションの実現が重要であります。

もとより本日の企画の意義は、いかにコミュニケーションを円滑に行うことができるかであります。図らずもリアル開催と比較して、より多くの方々へメッセージをお送りできたことは、その役割の一部を果たせたのではないかと思います。

一方、やはり皆さま方からのご意見も重要です。そのためには、1日も早くCOVID-19禍が終息し、皆さまと直接お話できることを切に願っております。それまでは本日、演者の先生方にお話いただいた内容を、しっかりと共有し、お心に留めていただくとともに、色々な考えをまとめていただきながら、after COVID-19での議論を爆発させるご準備をいただけましたら幸いです。

本日ご参加の皆さまの益々のご発展を祈念し、また次回お目にかかれることを心より楽しみにしております。

本日は本当にありがとうございました。





主催：一般社団法人日本再生医療学会  
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム  
一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン