

博士論文（要約）

再生医療関連規制の国際比較研究

伊東 久仁

1. 全体背景

近年再生医療の早期実用化・産業化への期待が高まっている [経済産業省, 2013]。しかしながら、再生医療製品関連規制は国際調和されておらず、規制当局・産業界ともに、早期実用化に対する大きな障害であると認識している。再生医療に関連するルールは、法的拘束力の有無により2種類に大別されるが、医薬品・医療機器のルールの国際調和の歴史から、法的拘束力を有さないルール（以下、ガイドライン）を対象とすることが国際調和戦略の成功要因であることが示唆されている [Tominaga, 2013]。特に、薬事承認の取得に関するガイドラインの国際調和が、再生医療のグローバルな実用化にとっては有効であると推察された。しかしながら、先行研究においてガイドラインの国際調和の重要性は述べられているものの、国際調和へ向けた具体的な提言は行われていない。

そこで、本研究では、再生医療ガイドラインの国際調和に関する具体的な示唆を得ることを目的とし、2つの側面から、日米欧の国際比較を行った。1つ目は、各国の既存のガイドラインの内容を対象とした国際比較、2つ目は、各国のガイドラインの作成プロセスの国際比較である。既存のガイドラインの内容の差と、ガイドラインの作成プロセスの差の両方を検証することで、両者の因果関係を考察しながら、国際調和へ向けた具体的な示唆を得ることを目的とした。

2. 研究1 日米欧の再生医療関連ガイドラインの内容の国際比較

2.1. 背景と目的

再生医療製品の定義は日米欧で異なる。日本においては、2013年に新たに再生医療等製品が定義された。米国では、その作用機序に基づき、バイオテクノロジー由来製品、細胞遺伝子治療製品、組織治療製品、医療機器、もしくはコンビネーション製品のいずれかの区分に分類され、審査される。欧州連合においては、細胞治療製品、遺伝子治療製品、及び組織加工製品を包括する概念である **Advanced-therapy medicinal product (ATMP)** に分類される。本研究では各国の再生医療規制の枠組みから独立したフレームワークを設定し、各国ガイドラインの内容を比較することで、国際調和へ向けた具体的な示唆を得ることを目的とした。

2.2. 方法

2.2.1. 分析フレームワークの構築と検証

分析フレームワークとして以下の2軸を設定した。まず、製品特性軸として、再生医療製品を構成する細胞の由来（自己細胞・同種細胞）、細胞の種類（体細胞・体性幹細胞・iPS細胞・ES細胞・動物細胞）、実質的な加工の有無、製品形態（医薬品・医療機器）の組み合わせにより19の製品特性区分を設定し、各ガイドラインが対象とする製品特性を特定した。次に、情報軸として、医薬品評価の審査項目として一般的に定義されている、非臨床試験、臨床試験、CMC（Chemistry, manufacturing and control）、市販後調査、事務手続き項目の5種類の情報区分を設定し、各ガイドラインの言及する情報を特定した。

設定した分析フレームワークの検出力を評価するため、類似ガイドラインとして関節軟骨再生製品に対する3つのガイドラインを選択し、分析した。

2.2.2. 日米欧の再生医療関連ガイドラインの内容の包括的国際比較

次に、日米欧の規制当局のウェブサイトから、再生医療関連ガイドラインを抽出し、特定の適応症に対する製品を規制対象としている場合を「**Specific guideline**」、適応症を特定せず、広く一般的に規制する場合を「**General guideline**」として分類・比較した。また、構築した分析フレームワークを用いて、その内容を解析し、各ガイドラインがカバ

一する製品特性区分の総数を「製品特性スコア」、情報区分の総数を「情報スコア」として、ガイドラインの対象範囲の代理変数とした。各代理変数の統計量を国別、分類別に比較した。

2.3. 結果

2.3.1. 分析フレームワークの構築と検証結果

日米欧で類似した関節軟骨再生製品のガイドラインの分析を行った結果、各ガイドラインが対象とする製品特性に大きな違いがあることが明らかとなった。また、各ガイドラインが言及する情報についても、差が検出された。これにより、分析フレームワークは類似ガイドラインの違いを検出できることが示された [Itoh & Kano, 2016]。

2.3.2. 日米欧の再生医療関連ガイドラインの内容の包括的国際比較結果

すべてのガイドラインを、分析フレームワークで分析し、製品特性スコア及び情報スコアを算出した後、**General Guideline**と**Specific Guideline**の平均スコアを日米欧で比較した。その結果、**Specific guideline**では、各スコアの平均値に大きな差は認められなかった。一方、**General Guideline**では、日本の製品特性スコアは、欧米と比較して顕著に小さく、逆に、情報スコアは、欧米と比較して顕著に大きかった。

表 1 製品特性スコア・情報スコアの比較

Score	Statistics	General guideline			Specific guideline		
		Japan	USA	EU	Japan	USA	EU
Product	N	10	21	15	10	8	2
	Average	3.7	12.5	16.5	5.1	6.8	8.0
	Standard Deviation	5.4	6.6	4.8	2.6	7.8	8.5
Information	Average	2.8	1.6	1.9	2.7	3.4	2.0
	Standard Deviation	0.4	1.2	1.4	0.5	1.1	1.4

2.4. 考察

General guidelineでは、日本が製品特性ごとに幅広い情報を求めるスタイルであるのに対して、欧米は幅広い製品特性に対して特定の情報を求めるスタイルであることを示している。情報ごとにルールを作る欧米のスタイルは、**ICH**ガイドラインのスタイルと類似しており、国際的にみて日本のスタイルは特殊であると考えられる。一方、**Specific guideline**の適用範囲は顕著な差が認められず、日米欧で類似のスタイルを有していると推察された。

以上のことから、再生医療関連ガイドラインの調和を推進するために、2つの方向性が推察された。

1つ目は、各地域に共通する適応症に対して、**Specific guideline**を調和する方法である。特に、軟骨再生製品、がん細胞免疫療法、心筋シートなどは日米欧のうち複数領域で開発が進められており、調和を行う効用が大きいと推察される。

2つ目のアプローチは、欧米・**ICH**スタイルに合わせて、情報ごとにガイドラインを調和していくアプローチである。この場合、日本の規制スタイルの特殊性が国際調和への潜在的な課題となる可能性がある。

2.5. 結論

本研究で設定した分析フレームワークを用いることで、類似ガイドラインの差異を検出することができた。また、各国の再生医療関連ガイドラインの内容の差分を明らかにし、国際調和への具体的な方向性を示唆した。また、日本の規制スタイルの特殊性を示唆した。これは国際調和に対する潜在的な課題であると考えられる。

3. 研究2 ガイドライン作成プロセスの国際比較

3.1. 背景と目的

研究1で、既存のガイドラインの内容比較し、各国の規制スタイルを明らかにした。研究2では、ガイドラインの作成プロセスの国際比較を行うことで、再生医療関連規制の国際調和への示唆を得ることを目的とした。

3.2. 方法

フレームワークとして、①ガイドラインの標準作成スキームの有無、②起案者、③作成者、④ガイドライン作成プロセス概要、⑤パブリックコメントの有無、⑥第三者機関の関与、⑦リサーチエンジンの有無、の7項目を設定し日米欧のガイドラインの作成プロセスを比較した。

3.3. 材料

ガイドラインの標準的な作成プロセスを規定した文書として、米国の **Good guidance practice** 及び関連報告書「**FDA administration report on Good guidance practice; Improving efficacy and transparency**」、EMA の「**Procedure for European Union guideline and related documents within the pharmaceutical legislative framework**」の内容を分析した。また、日本では標準作成プロセスが存在しないため、次世代医療機器策定事業及び厚生労働省科学研究事業の報告書、並びに関連文書を材料とした。

3.4. 結果

まず、欧米では明文化されたガイドラインの標準手順書が存在するが、日本には存在しなかった。日本では、再生医療関連ガイドラインは、主に次世代医療機器評価指標事業及び厚労省科学研究事業により整備されていた。次に、欧米では審査を担当するFDA及びEMA「のみ」が作成者であったのに対して、日本は、複数の出身母体からなるチームにより作成されていた。

3.5. 考察

日本は標準的ガイドラインの作成プロセスを有してなかった。これは、ガイドラインの作成に、規制当局のみならず大学関係者及び公的研究機関の複数の主体が参加するため、一律に適用される手順を策定することが困難であるからと考えられる。一方欧米は、規制当局のみがガイドラインを作成するため、手順書を制定することが可能であった。欧米は、多様なステークホルダーに対して規制の順守を求めするために、ルール作成プロセスの透明性を担保することを目的として、標準的な手順を定めていた。今後日本が国際薬事規制調和戦略 [厚生労働省, 2015]を成功させるためには、欧米のような標準的手順を定め、透明性を高める必要があると考えられた。

3.6. 結論

研究2では、日米欧のガイドラインの作成プロセスについて初めて体系的な国際比較を行った。本研究により、日本が国際調和を実現するための政策的示唆を得ることができた。

4. 総合結論

研究1では、再生医療関連ガイドラインの国際比較を行い、日本と、欧米の規制スタイルの違いを見出した。これは、日本の薬事国際調和戦略に対する潜在的な課題である。また、研究2では、日本のガイドラインが、規制当局ではなく、アカデミア・研究機関主体で作成されており、日本の規制スタイルに影響を与えている可能性を見出した。両研究を通して、具体的な規制の調和戦略、標準手順の必要性等について示唆を得ることができ、今後の薬事政策に寄与するものと考えられる。

5. 本研究の限界

本検討では再生医療関連規制のうち、法的拘束力を有さないガイドラインを対象としているが、実質的な拘束力は各国の運用により異なる。また、保険適用を目的とした承認申請に関与しないガイドライン、例えば、臨床研究指針や、倫理指針等は対象としていない。また、本研究では2016年8月までに公表されたガイドラインを対象としている。

6. 参考文献

- Itoh, K. Kano, S., 2016. Comparison of international guidelines for regenerative medicine: Knee cartilage repair and replacement using human-derived cells and tissues. *Biologicals*, 44[4], pp. 267-270.
- Tominaga, T., 2013. The ICH, the GHTE, and the future of harmonization initiatives. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 47[5], pp. 572-580.
- 経済産業省, 2013. 平成24年度中小企業支援調査（再生医療の実用化・産業化に係る調査事務等）報告書
- 厚生労働省, 2015. 国際薬事規制調和戦略 ～レギュラトリーサイエンスイニシアティブ～ <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000089691.pdf> [3 Nov. 2016].