



RIETI Discussion Paper Series 10-J-039

# 再生医療の普及のあり方 — 日韓間の規制枠組みの比較を通して —

倉田 健児  
経済産業研究所

Youn-Hee CHOI  
経済産業研究所



Research Institute of Economy, Trade & Industry, IAA

独立行政法人経済産業研究所  
<http://www.rieti.go.jp/jp/>

再生医療の普及のあり方  
— 一日韓間の規制枠組みの比較を通して —

倉田 健児

(産業技術総合研究所、経済産業研究所 コンサルティングフェロー)

Youn-Hee CHOI

(韓国産業研究院、経済産業研究所 ヴィジティングスカラー)

要旨

日本及び韓国の再生医療を巡る研究段階から実用化までの現状を概観すれば、研究段階での活動では日本が韓国を凌駕しているものの、実用化に至る事例では圧倒的に韓国が多いという状況にある。このような状況になっているのは何故なのか。その要因に関しては様々な議論がなされており、中には日本の薬事当局である医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査に対する「姿勢」をその要因に帰する指摘も存在する。

しかしながら本稿における検討からは、こうした指摘の妥当性を見いだすことはできなかった。「姿勢」といった抽象的な行為規範の適否を論じるのではなく、再生医療製品の供給に関する状況を十分に斟酌した具体的な制度の設計と運用を図ることが、日本における再生医療の普及を進める上では、むしろ肝要と考えられる。

このような視点から日本及び韓国の薬事に関する規制枠組みの比較検討を行えば、基本的には両国間で同一の枠組みであるものの、大きく明確な相違も存在している。それは、製造販売承認を受けていない新たな医薬品等をヒトに適用するためのパスが、韓国では薬事当局であるKFDAの審査に基づく一本であるのに対し、日本ではPMDAの審査に基づく臨床試験というパスに加えて医師法の枠組みの中での臨床研究という二本目のパスが存在することである。

多くの成果が生み出されている研究段階での日本の活動を再生医療製品の供給という出口に繋げる上では、二本のパスが存在する日本の現行制度は、必ずしも有効に機能してはいない。こうした現状を改め、臨床研究に対しても臨床試験に対しても同様に薬事当局であるPMDAによる審査を実施すること、これが再生医療の普及を推進する上で講ずべき喫緊の課題といえる。

RIETI ディスカッション・ペーパーは、専門論文の形式でまとめられた研究成果を公開し、活発な議論を喚起することを目的としています。論文に述べられている見解は執筆者個人の責任で発表するものであり、(独)経済産業研究所としての見解を示すものではありません。

## 1. はじめに

再生医療とは、失われた人体機能を人体組織の利用によって再生する医療である。根治療法として、その発展が強く期待されている。近年のバイオテクノロジーの急速な進展の中で再生医療を実現するための新たな技術が生み出され、既に一部の技術は、世界的には医療として実用化の域に達しつつある<sup>1,2</sup>。

一方で、日本で再生医療を研究する医師等の研究者、さらには再生医療の社会への普及を産業化によって図ろうと試みる企業家からは、日本における再生医療の実用化は必ずしも円滑に進んではいないとの指摘がなされることが多い。では現実には日本においては、再生医療の実用化が他の国との比較において進展しているとはいえない状況なのだろうか。そうであるならば、その要因は何なのか。

社会的に強く求められる再生医療の実用化に向け、それを阻む問題を検証することが本稿の目的である。このために韓国を対照国として選び、再生医療を巡る状況を日本と比較することで、上記の問いに対する検討を実施する。アメリカ及びヨーロッパは、これまで再生医療に関する研究の中心であり、その実用化に関しても世界をリードしている。アメリカ及びヨーロッパを迫る形で再生医療に関する研究に注力してきた日本と類似の位置付けを有すると考えたことが、韓国を比較対照国として選んだ理由である。

新たな技術の社会への導入、普及の過程は複雑であり、その進展には様々な要因が絡み合う<sup>3,4,5</sup>。例えば産業化という視点で普及を捉えれば、企業活動に影響を与える社会環境の有り様は、議論として避けてとおることはできない<sup>6,7,8</sup>。再生医療に限ることなく新たな技術の産業化を考える上では、必ず求められる普遍的な視点といえる。

本稿の検討では、こうした普遍的な議論は避け、論点を再生医療という技術に特有の問題に絞る。その中でも、規制枠組みを中心に据えて検討を行う。再生医療は、その名のとおり医療という形でヒトに適用されることから、医療及び薬事に関連する様々な規制体系の下での実施が求められる。先に言及した実用化が進展していないとの指摘において、その要因の一端を規制のあり方に求める声も存在する。こうした認識を踏まえてのことである。

具体的には、日韓両国における再生医療に関する研究及び実用化の状況を概観した上で、両国の再生医療に対する規制枠組みの比較を行う。さらに、両国で産業化に至っている事例の、産業化に至る過程を規制側面から検討することで、両国の規制枠組みが再生医療の産業化に与えている影響を理解する。こうした理解に基づき、再生医療の普及に向けて採るべき方策を提示したい。

## 2. 再生医療とは

### 2.1. 人体組織の移植

健康で長生きする。これは古今東西を問わず、多くの人の願うところだろう。現在の日本では、平均寿命は大きく延びている。寿命が延びたればこそ、その生を健康で全うしたいとの望みはますます強まっていくはずだ。

---

<sup>1</sup> Witten, C. M.(2007)

<sup>2</sup> Yu, J. and Thomson, J. A.(2006)

<sup>3</sup> Banbury, C. M. and Mitchell, W.(1995)

<sup>4</sup> Cohen, W. M. and Levinthal, D. A.(1990)

<sup>5</sup> Malerba, F. and Orsenigo, L.(2002)

<sup>6</sup> Bottazzi, G., Dosi, G., Lippi, M., Pammolli, F. and Riccaboni, M.(2001)

<sup>7</sup> Darby, M. R. and Zucker, L. G.(2001)

<sup>8</sup> van der Valk, T., Moors, E. H. M. and Meeus, M. T. H.(2009)

こうした人々の想いを背景に、医療は格段の進歩を遂げてきた。かつては治療が困難であった疾病であっても、果敢な研究の成果として新たな治療法が見いだされ、それが実際の医療に適用されてきている。本稿の主題である再生医療も、そうした治療法の一つである。文字どおり、失われた機能を、生体が持つ自己再生機能により復元することで取り戻す。根治的な治療法とっていい。

動物が持つ自己再生機能は古くから知られていたが、そうした機能がヒトに対する治療として広く用いられた最初の事例は骨髄移植<sup>9</sup>による造血という生体機能の付与だろう。ヒトに対する最初の骨髄移植がなされたのは1957年のことである。1974年には、世界最初の骨髄バンクがイギリスに設置された。以降、骨髄移植は全世界において広く実施されている。同様の治療として臍帯血移植<sup>10</sup>が1988年に世界で初めて実際され、1993年には臍帯血バンクがアメリカにおいて世界で初めて設立されている。

骨髄移植が骨髄に含まれる造血幹細胞そのものの移植であるのに対し、細胞に生化学的若しくは物理化学的な操作、加工を施し、細胞から組織を形成させた上で、これをヒトに移植し、生体機能の代替、改善を図る治療法も登場している。これらはティッシュ・エンジニアリングと呼ばれる技術分野であり<sup>11</sup>、近年に至って非常に多くの取り組みが試みられている。

こうした取り組みの代表例は皮膚に対するものである。1975年にGreenらにより皮膚表皮の培養法が開発され<sup>12</sup>、1981年にはこの技術を用いた自家培養表皮の熱傷患者への移植が成功している<sup>13</sup>。また、患者自らの細胞によらない同種細胞による培養皮膚の開発も、1981年にはBellらによってなされている<sup>14</sup>、<sup>15</sup>。さらに1994年には、Brittbergらにより自己培養軟骨細胞の移植が報告されている<sup>16</sup>。その後今日に至るまで、多くの臨床例が報告され続けている。

## 2.2. 技術の特性—早いキャッチアップ

前項で示した再生医療の進展の背景には、近年の幹細胞を巡る急速な研究の発展がある。1981年にはマウスのES細胞が樹立された<sup>17-18</sup>。1995年には霊長類のES細胞が<sup>19</sup>、1998年にはヒトのES細胞が樹立されている<sup>20</sup>。さらに2006年にはマウスのiPS細胞が<sup>21</sup>、2007年にはヒトiPS細胞が作成されるに至っている<sup>22-23</sup>。

---

<sup>9</sup> 白血病や再生不良性貧血などの難治性血液疾患の患者に、提供者(ドナー)の正常な骨髄細胞を移植する治療法である。骨髄には造血幹細胞が存在し造血機能を有することから、造血系の疾患の根治的治療として有効性が期待される。

<sup>10</sup> 骨髄移植と同様の難治性血液疾患の患者に対して、臍帯血(臍帯の中に含まれる血液)を移植する治療法である。臍帯血の中には骨髄と同様に造血幹細胞が存在し、かつ、骨髄移植のようにドナーの存在が不要なことから、骨髄移植に代わる治療法として普及が期待されている。

<sup>11</sup> Ranger, R. and Vacanti, J. P.(1993)

<sup>12</sup> Green, H., Kehinde, O. and Thomas, J.(1979)

<sup>13</sup> Gallico, G. G. 3rd, O'Connor, N. E., Compton, C. C., Kehinde, O. and Green, H.(1984)

<sup>14</sup> Bell, E., Ivarsson, B., Merrill, C.(1979)

<sup>15</sup> Bell, E., Ehrlich, H. P., Buttle, D. J., and Nakatsuji, T.(1981)

<sup>16</sup> Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson O. and Peterson L.(1994)

<sup>17</sup> Evans, M. and Kaufman, M.(1981)

<sup>18</sup> Martin, G. R.(1981)

<sup>19</sup> Thomson, J. A., Kalishman, J., Golos, T. G., Durning, M., Harris, C. P., Becker, R. A. and Hearn, J. P.(1995)

<sup>20</sup> Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. and Jones, J. M.(1998)

<sup>21</sup> Takahashi, K. and Yamanaka, S.(2006)

<sup>22</sup> Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. and Yamanaka, S.(2007)

<sup>23</sup> Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I. and Thomson, J. A.(2007)

こうした基本的な研究成果に加え、造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞などに関する研究成果も多く生み出されている。これらの研究成果は細胞の分化、細胞組織や個体の発達といった生命現象の基礎的な知見の充実をもたらした。さらに、これらの研究成果の背景には、細胞の効率的な分離や培養に関する技術の進歩がある。関連する研究や技術の急速な発展の中で、幹細胞が持つ多分化能を利用して失われた生体機能の修復を図る再生医療への期待は大きく膨らんでいる。

再生医療は新しい技術であり、学術的にも非常な勢いで進化している。こうした分野では、幅広い研究の積み重ねが少ない国においても、集中的な研究の実施によって相応のレベルにまで成果を引き上げ、実用化に繋げることが比較的容易に可能となる。この点で、巨大なシステム化技術が求められる航空宇宙分野であるとか、広範にわたる産業集積が必要な機械工業分野とは大きく異なる技術分野といえるだろう。

また、医療分野への応用が想定されることから、研究及び成果の社会への導入の必要性はどのような社会においても相応に高い。生命と健康に対する要求は普遍的なのである。従って技術の必要性に関し、社会の相違が影響を与えることは少ない。いずれの社会においても、社会的ニーズが存在する技術分野ということができる。

以上をまとめれば、相応の技術的、かつ、資金的な基盤のある社会であれば、過去の基礎的な研究の積み重ねが必ずしも十分に存在しなかったとしても、資源の集中投入により再生医療の実用化を比較的容易に行い得る。再生医療とは、このような技術的特性を有した技術分野ということができる。

### 2.3. 再生医療製品の上市

人体から採取した細胞を、骨髄移植や臍帯血移植のように比較的加工度の低い状態で人に移植する事例では、医療の一環として医療機関の内部で自己完結的に実施されてきている。その一方で、ティッシュ・エンジニアリングに代表されるように高い加工度で細胞に操作を施す事例の本格的な導入は、自己完結的な医療行為としてではなく、人体から採取した細胞を治療の効果が期待され得るように加工した移植用の製品、「再生医療製品」として医療の現場に供給する企業によって実現されてきた。

実際、ティッシュ・エンジニアリングによる再生医療の実用化の最初の取り組みと考えられる自家培養表皮は、Genzyme 社によって 1988 年に Epicel という名称の再生医療製品として医療機関に提供された。この例に見るまでもなく、臨床研究の域を超えて本格的な再生医療の普及がなされるためには、再生医療製品の提供を担う産業の存在が必要とされるのが一般的である。

このような認識の下、上市されている再生医療製品の状況を概観してみよう。現在、世界を見渡しても、ティッシュ・エンジニアリングによって細胞を組織化した再生医療製品として製品化が確認されているのは、皮膚、軟骨及び骨に関するものだけである。現時点で上市されているこれらの再生医療製品の件数を開発企業の国籍別に整理して、表 1 に示す。

表 1 開発企業国籍別の再生医療製品化状況

再生医療では、細胞を組織化せずに細胞の形態のままヒトに移植する治療も多く試みられている。そのために一定の加工を行った移植用の細胞も再生医療製品の範疇に含めて考えることが一般的である<sup>24</sup>。この範疇までを含めた再生医療製品の現状は、これらが上市されずに治療に用いられる場合も想定されることから、明確な把握は困難である。このため表 1 には、こうした範疇に属する再生医療製品は含めていない。

<sup>24</sup> 従前から医療の場で実施されている臓器及び組織の移植や造血機能再生を目的とした造血幹細胞移植(骨髄移植・臍帯血移植・末梢血幹細胞移植)については、一般にいう再生医療とは分けて整理されることが通例である。

## 2.4. もう一つの特性－規制の存在

2.2.項で触れた技術の特性に加え、技術の社会への導入の枠組みに関しても、再生医療には大きな特性が存在する。規制の存在である。再生医療は、そのための技術の利用がヒトの健康・安全に直接的に大きく影響する。このため、ヒトの健康・安全を確保するとの観点から医療に関する他の技術に対するのと同様に、必要な規制が課されている。

医薬品及び医療機器の製造販売に際しては、それぞれの国の薬事当局により有効性及び安全性という観点から必要な審査を受け、承認を得ることが求められる。再生医療製品の製造販売に関しては、これが従来の医薬品、医療機器とは大きく異なる製品であることから、製品として上市された当初は規制適用の有無も含め、規制のあり方は必ずしも明確にされていなかった<sup>25</sup>。現在では、医薬品、医療機器若しくはこれ以外の第三のカテゴリーのいずれかの中で製造販売のための審査を受け承認を得なければ、再生医療製品を市場に提供することはできない。各国の薬事制度は、概ねこの考え方に収斂されている。

有効性及び安全性に対するこれらの審査は、審査の対象となる医薬品等を実際にヒトに投与する臨床試験を実施し、その結果として得られたデータに基づいて実施される。試験といえどもヒトに対して従来にない未承認の医薬品を投与することから、臨床試験の実施自体に関しても、一般的にはそのための承認を得ることが求められる。

製品の有効性及び安全性に関する規制に加え、市場での取引に関しても通常の財のように市場メカニズムの中での自由な価格決定ではなく、公的な価格設定がなされる制度の構築と導入が、殆どの先進国において図られている。全国民をカバーする公的な医療保険制度の存在である。この結果、医薬品等の提供価格は、事実上、保険制度の中での償還価格をどう設定するかという政策的な判断に委ねられることになる。

これらの制度は社会に深く根ざして構築されており、技術の社会への導入に際しては強い影響を与えている。また、主要先進国の中で唯一全国民をカバーする公的な医療保険制度を持たないアメリカでは、市場メカニズムをとおして医薬品等の供給と価格の決定がなされてきている<sup>26</sup>。無論、有効性及び安全性に関する規制はアメリカにおいても当然に存在している。

再生医療製品の上市には、上述した規制の各段階を経ることが必要となる。こうした再生医療の普及に向けたパスを図1に示す。

図1 再生医療の普及に向けたパス

## 2.5. 日韓の実用化の現状

日本及び韓国においても、再生医療製品は薬事当局の承認なくして製造販売を行うことはできない。日韓両国における再生医療製品の製造販売承認の状況を表2に示す。網掛けのない白地部分に示した再生医療製品は、ティッシュ・エンジニアリングによって細胞を組織に加工した製品である。日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(JTEC)社の自家培養皮膚だけであるのに対し、韓国では皮膚で3社4製品、軟骨及び骨で2社3製品、合計5社7製品が薬事当局の承認を得て、再生医療製品として上市されている。表1の日本及び韓国の項で示した数字の具体的内容がこれらである。

<sup>25</sup> Epicel が導入された1988年当時、アメリカの薬事当局である米国食品医薬品局(FDA)は再生医療製品を薬事規制の対象とはしておらず、従って Epicel はその当時に薬事承認を得てはいない。Epicel が FDA から製造販売承認を得たのは2007年10月のことである。

<sup>26</sup> アメリカにおいても、オバマ政権によって公的医療保険制度の拡充に向けた医療保険改革法案が2010年3月に成立したところである。

表 2 日本及び韓国における再生医療製品の状況

表 2 では、細胞の形態でヒトに移植を行う再生医療製品の薬事承認の状況も示した。網掛けの部分に記した再生医療製品である。日本ではこのような再生医療製品で承認を得ているものはない。他方韓国では、5 社 5 製品が存在する。

薬事当局による製造販売承認は、薬事法制に基づいて実施される臨床試験で得られたデータに基づく審査によってなされる。このことは、先に述べた。薬事承認を得るために必ず必要となる臨床試験にまで範囲を広げ、その取り組みの状況を見ることにしよう。日本及び韓国で現在実施されている再生医療製品の臨床試験の状況を、表 3 に示す。臨床試験にまで範囲を広げると、日本と韓国の間での取り組み状況にはさらに大きな差が存在していることがわかる<sup>27</sup>。

表 3 日本及び韓国における再生医療製品に関する臨床試験の状況

本項で述べた再生医療製品を巡る状況は、図 1 に示した再生医療の普及に向けたパスの中では、中程の二つの長方形の部分に該当する。この各段階を経由しなければ再生医療製品の上市はない。従って再生医療の実用化は、このパスに載っている製品若しくは製品の候補の数に大きく依存することとなる。そして、臨床試験及び製造販売承認の段階でこのパスに載っている再生医療製品の数は、韓国が日本よりも相当に多いのである。

では臨床試験以前の段階、研究段階でのこのパスの太さはどのようなのだろうか。次節でこの点を見ることにする。

### 3. 研究段階での日韓両国の状況

#### 3.1. 論文の動向－研究段階の概括

再生医療に関する日韓の研究段階での状況を、同分野における研究論文の動向をとおして見ることにする。特許庁が再生医療を巡る世界の研究と特許の状況に関して詳細な調査を行い、2009 年にその結果を特許出願技術動向調査<sup>28</sup>として発表している。以下は同調査の結果<sup>29</sup>に基づく、2004 年から 2007 年の 4 年間に発表された再生医療に関する論文を対象にした分析である<sup>30</sup>。

対象となった再生医療に関連する研究論文に関し、筆頭研究者が所属する研究機関の国籍別の論文数を図 2 に示す<sup>31</sup>。アメリカが第 1 位の座を占め、対象となった論文総数 7,472 報中 2,304 報、全体の 31%を占める。次いでヨーロッパがアメリカとほぼ同数の 2,223 報で

<sup>27</sup> 表 3 で日本に分類した CellSeed 社の自家培養角膜上皮に関する臨床試験は、日本ではなくフランスにおいて実施されている。

<sup>28</sup> 特許庁(2009)

<sup>29</sup> 2004 年から 2007 年にかけて発行されている英文論文誌に掲載された再生医療に関連する論文(総説、解説記事、学会発表抄録等は除く)が MEDLINE を用いた検索によって抽出されている。検索の実施は 2008 年 9 月 8 日であり、それによって抽出された論文は 12,686 報であった。抽出された論文の抄録の内容から再生医療分野に含まれないと考えられる論文を除去し、残った 7,472 報を対象に分析が行われている。

<sup>30</sup> 調査対象期間中に発表された論文であっても、検索時点でデータベースに収録されていなかった論文及びデータベースの収録対象でない雑誌に発表された論文は調査対象となっていない。また、検索式による絞り込みであったことから、調査対象期間に発表された再生医療に関連する全ての論文が分析の対象となっているわけではない。以上の点には留意を要する。一方で本稿は、再生医療に関連する研究論文の発表状況の詳細な把握ではなく日韓両国の研究段階での活動量の比較を目的にこの調査結果を用いている。この目的達成の上では、同調査の結果は十分に有用と考えられる。

<sup>31</sup> 本稿では、特に断らない限りヨーロッパを一國に相当する地域として扱っている。これは、欧州統一医薬品庁(EMA)の設立により、薬事審査がヨーロッパでは一元化されつつあるという現状を踏まえてのことである。

第2位、30%を占める。日本は第3位で1,058報、14%を占めている。韓国は308報、中国に次いで第5位の論文数である。

## 図2 再生医療に関連する論文の発表数(2004～2007年)

論文数で日本と韓国とを比較すれば、無論、日本が優位にある。ヨーロッパを一地域としてではなく国ごとに分けて日韓両国の世界的な位置付けを見れば、日本はアメリカに次いで第2位となり、以降中国、ドイツ、イギリスと続き韓国は第6位となる。日韓両国いずれもが、再生医療の研究が非常に盛んな国といえる<sup>32</sup>。

発表された論文の数が上位50位までの機関の組織属性を表4に示す。これら機関の殆どは大学であり、そこに公的研究機関がごく一部加わる。企業は登場しない。大学が研究実施の中心となっている現状は、現に急速に発展しているバイオテクノロジーをベースとし、かつ、医療としてヒトへの適応が求められるという、前節で述べた再生医療の技術的特性が反映された結果として理解することができる。

表4 再生医療関連論文の発表機関世界上位50位の状況

### 3.2. 対象技術分野は

発表された論文の内容を見てみよう。再生医療に関する技術を、「要素技術」、「応用技術」及び「支援技術」の三種に大別する。「要素技術」とは、再生医療の実現に重要な、細胞を細胞単位で操作するための技術である。再生医療の実施のための基盤となる個別の技術と捉えることができる。具体的には、細胞の分離、精製、培養、増殖、分化制御、改変及び保存のための技術並びにそのための装置及び機材に関連する技術がこれに当たる。

「応用技術」とは、細胞を用いて生体外で機能構造体を形成しそれを医療に活用する技術に加え、細胞及び足場の移植、誘導因子の投与及びこれらの組み合わせに関する技術である。ヒトを対象に、医療に現に応用され得る技術が想定される。また「支援技術」とは、治療用細胞の運搬・パッケージ、安全性評価・品質管理、さらには細胞の産業用培養システムなど、再生医療を安全かつ有効に実施するための技術が該当する。発表された論文がどの技術分野に属するのかを図3に国別に示す。

## 図3 技術分野別の論文発表状況

これらの三分類を研究フェーズとの関連で見れば、要素技術は基礎及び非臨床研究段階での研究成果に対応する。また、臨床研究段階での研究成果が応用技術に、さらに事業化段階で求められる研究の成果が支援技術に対応すると考えることができる。

世界的にも未だ本格的な普及に至っておらず、将来の可能性に対する期待が膨らむ状況にあって、要素技術及び応用技術に関する研究が大宗を占めている。こうした中、アメリカ及びヨーロッパでは支援技術に関する研究も相応に実施されている。これは、両地域での再生医療の導入が他地域との比較において相応に進んでいることの結果として理解することができる。日韓両国では、なされている研究の殆どは、要素技術及び応用技術に関するものとなっている。

個々の論文の内容に立ち入ると、ES細胞の利用に関して日本には他の国とは異なる際だった特徴が存在することがわかる。ES細胞を用いた研究論文の総数と、その中でのヒトES細胞を用いた研究論文の比率を図4に示す。世界各国に比べ日本では異常ともいえるほどにヒトES細胞を用いた研究論文の発表が少ない。一方で韓国では、状況は全く逆となる。

<sup>32</sup> 韓国では、「生命工学育成法」の策定など再生医療を含めたバイオインダストリーの振興に国を挙げて取り組んでおり、そのための政策に関しては韓国教育科学技術部(2007)及び韓国生命工学政策研究センター(2009)に詳しい。

ES 細胞関連研究の発表論文に占めるヒト ES 細胞を用いた研究論文の比率は非常に高い。論文の絶対数でも、韓国は日本を凌駕している。論文発表の数は事実上、なされている研究の量と質を表す。再生医療全般における日本の活発な研究活動との比較において、ヒト ES 細胞を用いた研究の現状は対照的である。

#### 図 4 ES 細胞関連研究の論文発表状況

このような結果は、ヒト ES 細胞の樹立数からも裏付けられる。現時点で日本において樹立されているヒト ES 細胞は僅かに 5 例であり、その全ては京都大学再生医科学研究所によるものである。韓国においては、法律に基づく検証及び登録<sup>33</sup>の完了したヒト ES 細胞だけで 25 例<sup>34</sup>が存在している。一方で世界を見渡せば、ヨーロッパ及びアメリカを中心に 200 を優に超えるヒト ES 細胞が樹立されている<sup>35</sup>。

### 3.3. 特許を巡る現状

特許出願技術動向調査では、再生医療に関連する世界の特許出願状況に関しても詳細な調査を実施している。この調査結果を用い、再生医療に関する日韓両国の特許出願状況を比較してみる。日本、アメリカ、ヨーロッパ、中国及び韓国の特許当局への再生医療に関する特許出願件数<sup>36</sup>を出願人の国籍別に図 5 に示す。対象とした出願の優先権主張年は 2002 年から 2006 年である。

#### 図 5 再生医療に関する特許の出願状況(2002～2006 年)

日本はアメリカに次いで第 2 位、韓国はヨーロッパ、中国に次いで第 5 位に位置する。対象とした特許出願が日本、アメリカ、ヨーロッパ、中国及び韓国の 5 ヶ国・地域のいずれかにおいてなされたものの合計である。こうしたカウントの仕方が、この 5 ヶ国・地域からの出願件数を増加させるように働いた可能性が高い。結果を見る上でこの点は差し引いて考える必要があるものの、論文の発表数にほぼ比例してこの 5 ヶ国・地域からの特許出願が多いことがわかる。

出願されている特許の重要性を個々の特許の内容に立ち入って判断することは容易ではない。このため重要性の指標として、日本、アメリカ及びヨーロッパの三極に同時に出願されている<sup>37</sup>、という基準を同調査では置いている。将来的な権利行使の可能性を視野に入れた上で当該特許の重要性が判断され、その結果として自国だけではなく他国にも出願されたと考えることができるからである。この結果も図 5 に示した。

三極出願件数を国・地域ごとに見れば、日本、アメリカ、ヨーロッパでその殆どを占める。中国に三極出願はなく、韓国においても僅か 9 件にとどまる。先の集計が特許出願の対象とした 5 ヶ国・地域からの出願件数を増加させた可能性があることと同様に、三極出願件数では、日本、アメリカ及びヨーロッパからの出願件数を相対的に増加させた可能性がある。この点には、やはり留意する必要がある。

特許出願件数の多い出願者の国籍及び属性を表 5 に示す。出願総数の多さを反映して、日本、アメリカ及びヨーロッパ国籍の機関が多くなっている。また論文とは異なり、特許出願において大学はむしろ少数派であり、出願者の過半は企業である。

<sup>33</sup> 韓国では「生命倫理及び安全に関する法律(2008 年 6 月 5 日改正)」に基づき、樹立過程の倫理的検証と細胞の特性に関する科学的検証を経ての登録が、ヒト ES 細胞に対して求められる。

<sup>34</sup> 2010 年 5 月時点。

<sup>35</sup> <http://www.stemcellcommunity.org/> 最終アクセス 2010 年 6 月 19 日

<sup>36</sup> 2002 年から 2006 年の間に優先権が主張されている出願若しくは登録特許の総件数を公報ベースで採取し、集計している。

<sup>37</sup> 日本、アメリカ及びヨーロッパの三極に出願されている特許を、同一の出願を基礎とする優先権を持つ特許出願グループごとに 1 件として集計している。

## 表 5 再生医療に関する特許出願上位組織の状況

表 5 に示した企業 34 社の企業としての属性を図 6 に示す。企業の属性を、バイオテクノロジーをベースに比較的近年に起業されたバイオ企業、医療機器企業、医薬企業及びその他企業に四分類して示した。アメリカと日本では、バイオベンチャーを中心とするバイオ企業も多くの特許を出願していることがわかる。再生医療製品の上市の試みの多くがバイオベンチャーによって担われている現状の中で、日本においても再生医療製品の上市に取り組むベンチャー企業の存在を窺うことができる。

## 図 6 特許出願上位企業の属性

### 3.4. 日韓の状況をどう評価するか

世界いずれの国・地域においても、再生医療に関する研究の中心は大学若しくは公的な研究機関であり、研究の成果である論文という観点からはアメリカ及びヨーロッパが大きな位置付けを有している。また、日本及び韓国双方とも、アメリカ、ヨーロッパに次いで相応の地位にある。両国間の比較では、日本の研究活動が韓国のそれを大きく凌駕している。

一方で、日本ではヒト ES 細胞を用いる研究が極端に少なく、発表論文の数で韓国が日本を上回っている。その有する高い増殖能と分化能から、再生医療においては ES 細胞を利用した従来にない治療方法の確立が強く期待され、世界各国において精力的な研究が展開されている。治療としてヒトに適用するためには、ヒト ES 細胞を用いた研究が必須となることはいうまでもない。韓国の取り組みの高さというよりも、日本の取り組みの低さが際立つ。

再生医療におけるヒト細胞の利用は、現段階では間葉系細胞、神経細胞などが中心である。ヒト ES 細胞を用いた再生医療の実現は未だ研究段階であり<sup>38</sup>、医療としては社会に普及する以前の段階にある。このため、ヒト ES 細胞を用いる研究の少なさが再生医療の導入普及に影響を与えるには至っていない。

しかしながら、そう遠くない将来において再生医療へのヒト ES 細胞の本格的な利用が想定される。日本のヒト ES 細胞に関する現下の研究状況からは、こうした技術の開発導入に日本がとり残されることが懸念される。逆に、韓国のヒト ES 細胞関連研究の比率の高さは注目に値する。ヒト ES 細胞の利用という視点からの韓国の再生医療分野の将来的な可能性は、日本に比べて大きいと考えられる。

以上見てきたように、図 1 で示したパスの起点では、日韓双方ともにその流れは太い。量的には日本が韓国を大きく凌駕している。また日本では、再生医療製品の上市の重要な担い手であるベンチャー企業による知的財産権確保の積極的な取り組みも見ることができる。では何故、2.5.項で示したようにパスの後段で流れの太さは逆転するのか。次節では、両国の規制枠組みを見ることで、この問題を検討する。

## 4. 医薬品開発を巡る規制枠組み

### 4.1. 日本の場合—二つのパス

医薬品を製造し販売するためには、医薬品のヒトに対する有効性と安全性に対する薬事当局の審査を経て、必要な承認を得る必要がある。審査に際しては、有効性と安全性に関する臨床試験を行い、得られたデータを添付する必要がある。無論、臨床試験の実施に際しても、未承認の医薬品等をヒトに投与する以上は、動物実験などを通して安全性の確認がなされていることが前提となる。

<sup>38</sup> アメリカのジェロン社による臨床試験がアメリカの薬事当局である FDA により 2009 年 1 月に認可されたが、FDA の指示により臨床試験は一時中断されている。

新たな医薬品を生み出す上でのこのような手順は、基本的には世界共通である。日本においても、このような考え方に基づいて薬事制度は構築されている。具体的には、医薬品の製造販売を行う場合にはその品目ごとに厚生労働大臣の承認を受ける必要がある<sup>39</sup>。承認に際しては、厚生労働大臣の定める基準に従って実施された臨床試験データの添付が求められる<sup>40</sup>。

日本では、こうしたデータ収集のための臨床試験を治験と呼ぶ<sup>41</sup>。治験の実施に際しては、被験者の人権の保護、安全の保持、また、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するとの観点から<sup>42</sup>、厚生労働省によって実施のための様々な事項が定められている。治験を行う場合には、厚生労働大臣に届け出ることが求められる<sup>43</sup>。その実施届出を受け厚生労働大臣は、その内容の適切性に関し必要な調査を行う<sup>44</sup>。

上記した医薬品の製造販売の審査、届出のあった治験に関する調査は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に行わせることができるとされている<sup>45</sup>。このため、実際には新規医薬品の承認申請、治験の届出の双方とも PMDA に対してなされる。また、こうした申請、届出を受けて PMDA が必要な審査、調査を行い、その結果が厚生労働大臣に報告され、追認されることになる。

一方で、製造販売承認を受けていない新たな医薬品等のヒトへの投与に関し、治験によらないパスが日本には存在する。医師は医業を行い得るとされる<sup>46</sup>。医業の一環として医師が自ら医薬品を製造し患者に投与する行為は、薬事法制の対象とはならない。このような行為が臨床研究として行われる場合には、「臨床研究に関する倫理指針<sup>47</sup>」に基づき通常は医療機関内に設置された倫理審査委員会の審査を経て臨床研究機関の長が許可することで実施される。治験の実施に際して求められる厳格な枠組みに組み入れられることはない。

以上から明らかなように、新たな医薬品の開発のための臨床行為には、薬事法に基づき製造販売承認を得るために必要なデータを得るための臨床試験、すなわち治験と、医師法に基づき医業として行われる臨床研究という二つのパスが存在する。医薬品等を上市し製品として社会に普及させるためには、もちろん前者のパスを経ることが求められる。治験実施の適切性の調査主体は PMDA であり、治験によって得られたデータに基づく医薬品の製造販売承認の審査主体も PMDA が担う。一方で、臨床研究に対して PMDA が関与することはない。

## 4.2. 再生医療の場合には

前項で示した通常の手続きに加えて、再生医療に関連する臨床研究に対しては特別な規定が設けられている。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(ヒト幹指針)<sup>48</sup>」と題する指針の存在である。同指針は、「ヒト幹細胞を、疾病の治療のための研究を目的として人の体内に移植又は投与する臨床研究<sup>49</sup>」では、臨床研究機関の長は倫理審査委員会の意見を踏まえて臨床研究の実施を決定する際に厚生労働大臣の意見を聞くことを求める<sup>50</sup>。厚生労働大

<sup>39</sup> 薬事法 14 条 1 項

<sup>40</sup> 薬事法 14 条 3 項

<sup>41</sup> 薬事法 2 条 16 項

<sup>42</sup> 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 1 条

<sup>43</sup> 薬事法 80 条の 2 第 2 項

<sup>44</sup> 薬事法 80 条の 2 第 3 項

<sup>45</sup> 薬事法 14 条の 2 第 1 項及び 80 条の 3 第 1 項

<sup>46</sup> 医師法 17 条

<sup>47</sup> 厚生労働省(2003)

<sup>48</sup> 厚生労働省(2006)

<sup>49</sup> 第 1 章 総則 第 3 適用範囲 1

<sup>50</sup> 第 2 章 研究の体制等 第 1 研究の体制 4 研究機関の長の責務 (3)ヒト幹細胞臨床研究の実施等の許可

臣の意見を聞く過程では、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(1314号通知)<sup>51</sup>」に基づいた安全性の審査が厚生労働省により実施される<sup>52</sup>。

ヒト幹指針による審査を経て実施されている臨床研究は、2006年9月の同指針施行以降現在<sup>53</sup>までの間で13件26施設にとどまる<sup>54</sup>。一方で、「この指針が施行される前にすでに着手され、現在実施中のヒト幹細胞臨床研究については、この指針は適用しない<sup>55</sup>」とされており、これに該当する臨床研究は130件以上存在する<sup>56</sup>。現在実施されている臨床研究の中には、この条項に基づき実施されているケースも多いと考えられる。再生医療に関しては、医療行為の一環として行われる臨床研究であっても、相応に厳格な審査が求められると理解することができる。ただし、審査の実施主体は厚生労働省であってPMDAではない。

薬事承認を得るための臨床試験、いわゆる治験の実施に関しても、再生医療に関する場合には規制的な措置が追加的に講じられている。本来であれば、前項に記したように薬事法体系の中で所用の条件を満たし、届け出を行うことで治験を実施し得る。しかしながら再生医療に関しては、法定されているこれら手続き以外の付加的な手順が、厚生労働省からの通知<sup>57</sup>により課されている。

具体的には、「細胞・組織利用医療用具等に係る治験の依頼をしようとする者は、治験計画の届出を行う前に、厚生大臣に当該治験用具又は治験薬の安全性及び品質の確認<sup>58</sup>」、いわゆる「確認申請」が求められることとなった。こうした措置は、「近年の人又は動物由来の細胞・組織を利用した組織工学・細胞治療技術の急速な発展に対応し、このような治療技術に利用される細胞・組織利用医療用具等の品質及び安全性を確保する<sup>59</sup>」ために導入されている。

この確認申請はPMDAに対してなされ、ヒト幹指針による臨床研究の審査と同様に1314号通知に基づいた安全性の審査が実施される。審査はPMDAが実施する。二本のパスの存在がそのまま踏襲されている。

### 4.3. 韓国ではどうか

韓国においても、薬事審査の手順は基本的に同様である。韓国の薬事当局である韓国食品医薬品安全庁(KFDA)に対して製造販売承認の申請を行い、KFDAの審査を経て製造販売承認を得ることが、医薬品及び医療機器の上市には必要である<sup>60</sup>。再生医療製品に関しても扱いは同様である。

製造販売承認を得るための審査では、臨床試験のデータが求められる。臨床試験の実施のためには、薬事法上未承認の医薬品のヒトへの投与が必要となる。韓国では、未承認の医薬品のヒトへの投与にはKFDAの承認が必要とされる<sup>61</sup>。このために、臨床試験の実施に際しては、Investigational New Drug (IND)申請を行い、KFDAからの承認を得る必要が

<sup>51</sup> 厚生省医薬安全局長(2000)

<sup>52</sup> 実際には1314号通知の別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」及び別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」に基づいて審査されることになる。別添2に関しては、その改訂版が2008年2月(厚生労働省医薬食品局長(2008a))及び9月(厚生労働省医薬食品局長(2008b))の二度にわたって発出され、それに伴い1314号通知の別添2は廃止されている。

<sup>53</sup> 2010年2月時点。

<sup>54</sup> [http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct\\_prctl/prctl-j.html](http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct_prctl/prctl-j.html) 最終アクセス2010年6月19日

<sup>55</sup> 第1章 総則 第3 適用範囲 2 <細則>1

<sup>56</sup> [http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct\\_prctl/prctl-j.html](http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/ct_prctl/prctl-j.html) 最終アクセス2010年6月19日

<sup>57</sup> 厚生省医薬安全局長(1999)

<sup>58</sup> 厚生省医薬安全局長(1999) 1.

<sup>59</sup> 厚生省医薬安全局長(1999) 前文

<sup>60</sup> 韓国薬事法31条

<sup>61</sup> 韓国薬事法34条

ある<sup>62</sup>。

また、製造販売承認の審査を直接的に目指すわけではない臨床研究の実施に関しても、未承認の医薬品をヒトに投与する場合には、KFDA の承認が必要となる。その際には、臨床試験と同様に IND 申請を行うことになる。ただし、IND 承認自体には、製品化を目指しての商業 IND と研究目的の研究 IND とが存在する。両者の間には、審査の厳格性において差が存在する<sup>63</sup>。

臨床試験に対しても、また臨床研究に対しても、その実施に際して KFDA の審査が求められる背景には、未承認の医薬品等をヒトに投与する行為に対しては安全性の観点からの十分な審査が必要であるとの基本的考え方が存在する<sup>64</sup>。前述したように、この承認には、医薬品等の製造販売承認を目指して必要なデータを収集するための臨床試験としての承認もあれば、大学等の研究機関で行われる研究目的のための承認もある。両者の承認に関しては、その目的に応じて求められる基準は異なる。しかしながら、未承認医薬品等をヒトに適用するという行為に対しては、目的の如何を問わず薬事当局である KFDA が審査を行う。

以上から明らかなように、韓国では未承認の医薬品等をヒトに適用する上でのパスは一つなのである。日韓両国の規制枠組みを比較した場合の非常に大きな相違として、この点を挙げることができる。こうした議論を踏まえ、日韓の規制的な枠組みを概念的に示せば図 7 のようになる。

図 7 日本及び韓国の規制枠組み

#### 4.4. 二つのパスの出口は

再生医療では、細胞に何らかの操作を加えた上で、細胞の形態のまま利用する場合もあれば、組織の形態にまで加工した上で利用する場合もある。どちらの利用形態であっても、細胞若しくは組織をヒトに適用、すなわち投与若しくは移植することになる。ヒトに適用される細胞若しくは組織は、当然のことながら、有効性と安全性に関して何らかの検証を受けることが必要だろう。その限りにおいて再生医療製品は、医薬品等と同様の扱いが求められる<sup>65</sup>。これは、当該細胞が移植を受ける患者から採取された自家の細胞であろうと、そうではない他家の細胞であろうとも同様である。

こうした検証に関して現に存在する枠組みは、薬事法に基づく製造販売承認の取得である。再生医療の社会への普及が、再生医療製品が医療機関に提供されることによって図られるという現状においては、再生医療製品の製造販売が薬事当局によって承認され、上市されることが、再生医療が普及するための前提といえる<sup>66</sup>。図 7 の最初のパスである。これは一般的な医薬品等の開発の経路でもある。

一方で、日本に存在する図 7 の第二のパスをどう考えたらいいだろうか。再生医療製品としての上市を目指さないのであれば、医療機関の中で自己完結的に実施される医療行為という形態での普及が想定される出口となる。このような形態の出口として具体的に想定さ

<sup>62</sup> 審査の詳細は、韓国食品医薬品安全庁(2009)及び韓国食品医薬品安全庁(2008)に規定されている。

<sup>63</sup> 「医薬品臨床試験計画承認指針」に基づき、研究 IND 申請では商業 IND 申請と同様の書類提出が原則として求められるが、同指針 7 条の規定などに基づき研究 IND に関しては提出書類の簡略化などが認められている。

<sup>64</sup> KFDA 審査官へのインタビューに基づく。

<sup>65</sup> ここでいう「同様の扱い」とは、医薬品等の製品を供給する主体が医療機関の外部に存在し、供給する医薬品等の有効性及び安全性を審査した上でこうした供給主体に対して製造販売承認を付与する、という枠組みの対象となるという意味で用いている。製造販売承認のための審査は、審査対象の特質に応じて合理的になされるべきことはいままでもない。

<sup>66</sup> 無論、製造販売承認を得て上市されたからといって、直ちにこれをもって普及が図られるわけではない。日本及び韓国のような公的医療保険が国民をカバーするような医療制度の国においては、医療保険の対象となり、適切な償還価格が設定される必要がある。

れるのは、「先進医療」制度に基づく治療の実施ということになる。先進医療制度とは、「医療技術ごとに一定の施設基準を設定し、施設基準に該当する保険医療機関は届出により保険診療との併用ができる<sup>67)</sup>」制度である<sup>68)</sup>。

先進医療の主な対象は医療技術であって再生医療製品ではない。再生医療製品が介在しない治療法に対しては、このパスが普及に相応の役割を果たすことが期待される。しかしながら先進医療制度の対象となっている再生医療においても、細胞加工品が治療に介在することが一般的である。そうした場合には、細胞の加工に関する一連のプロセス、すなわち再生医療製品の供給が、医師によって医療行為として実施されることになる。

このプロセスの中でも、細胞の分離、培養、加工は患者と触れ合うことのない純工学的な操作といえる。そこでは、ウイルス感染リスクを極力低く抑えるといった安全性確保の観点からの相応の施設整備と適切なマネジメントの実現や細胞操作に熟達した人員の配置など、ハード、ソフト両面からの医療以外の対応が必要となる。これを個々の臨床研究機関、さらには普及の段階では個々の医療機関が自ら手当することは容易ではない。限られた医療資源の配分という観点からも効率的とはいえない。

医療機関の外部において産業化を図り、再生医療製品として医療機関への供給を得ることが再生医療の普及にとっては現実的といえる<sup>69)</sup>。すなわち、第二のパスを辿ったとしても、限られた医療機関内で医療行為として自己完結的な実施を前提とするのであれば、再生医療の普及は容易ではない<sup>70)</sup>。

## 5. インプリケーションは何か

### 5.1. 具体事例の比較検証

日韓両国の薬事規制を巡る現状の背景を詳細に検討するために、両国で比較対照が可能な具体事例に着目し、審査過程の比較を試みる。日本及び韓国の第一のパスの比較検討である。日本の事例としては、JTEC社の自家培養表皮 Jace を採り上げる。現時点で製造販売承認を得ている唯一の再生医療製品であり、他に選択肢はない。これに対し、韓国の事例として Tego Science 社の自家培養表皮 Holoderm を採り上げる。両製品とも Harvard 大学の Green 教授が開発した技術をベースとしており、技術的類似性が存在する。また、両社にとって初めての製品という点も共通している。

表 6 に両社が薬事法上の製造販売承認を得るために要した期間を示す。また表 7 には、両製品に対する製造販売承認審査の概要を記す。

表 6 Jace 及び Holoderm の製造販売承認に要した期間

表 7 Jace 及び Holoderm に対する製造販売承認審査の概要

Tego Science 社では臨床試験申請と製造販売承認申請とを、どちらも 2001 年 3 月に同時に行っている。この申請を受け、臨床試験登録がなされたのが 2003 年 6 月である。一方で、

<sup>67)</sup> <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/index.html> 最終アクセス 2010 年 6 月 19 日

<sup>68)</sup> 現在日本では、医療保険の対象となる医療と対象とならない医療とを一個の治療として同時に実施すること、いわゆる混合診療は認められていない。無論、行為として同時に実施することは可能であるが、そうした場合には、本来であれば保険対象の医療に関しても保険の適用対象外とされる。こうした中で先進医療の対象となった場合には、保険の適用外である当該治療と保険診療との併用、すなわち混合診療が可能となる。

<sup>69)</sup> このような問題意識は、倉田健児(2009)を参照。

<sup>70)</sup> 医療機関が外部機関に細胞の加工を依頼することで再生医療の普及を図るとの考え方も存在する。外部機関への委託という手法は再生医療の普及に相応に有効と考えられる。他方で、受託機関から提供される加工された細胞若しくは組織、すなわち再生医療製品をヒトに適用するのであれば、その有効性及び安全性に関する審査を、外部機関への委託という形態をもって避けることは適当でない。

市販後臨床試験実施条件付き品目許可という形で製造販売承認がなされたのは 2002 年 12 月のことである。条件付き品目許可という形での製造販売承認が臨床試験登録よりも先になされているのである。これは、臨床試験による症例を見ることなく条件付き品目許可がなされたことを意味している。

表 7 は、審査の結果として規定された Jace 及び Holoderm の適応対象に大きな相違はないことを示す。逆に、臨床試験に課された症例数には両者の間で大きな相違が存在する。JTEC 社で実施された症例は僅か 2 例であるのに対し、Tego Science 社では KFDA から 18 例を求められ、結果として 25 例もの症例を対象に臨床試験を実施している<sup>71</sup>。臨床試験の実施に要した期間は JTEC 社の 24 ヶ月に対し、Tego Science 社では 54 ヶ月にも達している。Tego Science 社の期間の長さは、求められた症例数の多さの反映と考えることが妥当だろう。

臨床研究実施の申請を行ってから実際の開始までに要した期間は JTEC 社で 22 ヶ月、Tego Science 社で 27 ヶ月である。JTEC 社の 22 ヶ月は、4.2 項で述べた確認申請に要した期間も含めている。この点を斟酌すれば臨床試験の開始までに要した韓国の 27 ヶ月は、日本との比較においても相当に長期間だったといえる。要した期間となされた審査の内容とを関連付けて論じることは必ずしも適切ではないが、実際に JTEC 社及び Tego Science 社の双方ともが、臨床試験実施の承認を得るための薬事当局の審査への対応に際して相当な困難が伴ったと感じている<sup>72</sup>。

その一方で韓国では、市販後臨床試験実施条件付き品目許可という形での製造販売承認が臨床試験開始前になされている。他方日本では、臨床試験の終了を経て製造販売承認の申請を行い、その結果として製造販売承認がなされている。全ての手順がこのように直列に進む日本に対し、韓国の薬事審査に対する基本的な考え方は大きく異なっているように思われる。

以降、本項で示した具体事例の比較の結果を踏まえての、日本の規制枠組みのあり方に関するインプリケーションを考察する。

## 5.2. 条件付き品目許可－考察 1

Tego Science 社が受けた臨床試験実施条件付き品目許可(条件付き品目許可)の意義を考えてみる。条件付き品目許可は、韓国薬事法体系の中で皮膚及び軟骨等の再生医療製品を対象に規定された制度である<sup>73</sup>。

臨床試験においては、臨床試験の一環としてなされる治療に要する費用を患者(被験者)に課すことは認められていない。これに対し条件付き品目許可を得た場合には、倫理審査委員会(IRB)の審議において課金の必要性が認められれば、患者に対し医薬品に係る費用負担を求めることができる。通常は、フェーズⅢ段階での臨床試験に適用される。

先の事例で Tego Science 社が条件付き品目許可を得たのは見たとおりだが、再生医療製品の製造販売承認では多くの事例に対して条件付き品目許可が適用されている。表 2 に韓国における薬事承認を得た再生医療製品を示したが、全 12 製品のうち著者による確認が取れた事例だけでも 9 製品がこの適用を受けている。韓国における再生医療製品の製造販売承認において広く適用されている制度ということができる。

<sup>71</sup> 条件付き品目許可では、対象となった個々の症例ごとに KFDA への報告がなされる。KFDA はこうした報告をベースに審査を行い、最終的には審査が終了した旨の notification を発する。これをもって臨床試験は終了となり、正式な製造販売承認の付与となる。

<sup>72</sup> JTEC 社及び Tego Science 社へのインタビューに基づく。

<sup>73</sup> 生物学的製剤等の品目許可及び審査規定(食品医薬品安全庁告示第 2010-6 号)の別表 2(細胞治療剤の提出資料)の注釈 6 において、皮膚及び軟骨等の再生医療製品を対象とした臨床試験実施条件付き品目許可に関する規定が置かれている。

韓国で再生医療製品の開発を進めているベンチャー企業へのインタビューにおいても、条件付き品目許可制度に対しては、全ての企業が肯定的な意見を示した。意見の多くは、臨床試験の実施に多大な費用を要する中であって、患者への課金による収入が企業収支の改善に寄与するというものであった。また、臨床試験を実施している再生医療製品に対するニーズは相応に高く、患者に課金を行ったとしても臨床試験への参加者を得る上での困難性は一般には高くなかったとのことであった。

韓国では 4.3.項で述べたように、未承認の医薬品等をヒトに適用する行為に対しては安全性の観点からの十分な審査が必要であるとの基本的考え方の下、臨床試験であっても、また臨床研究であっても、KFDA の審査対象となっている。Tego Science 社の事例ではこの承認に 27 ヶ月を要したわけだ。安全性の観点から承認が得られるのであれば、必要と思われる症例数を確保するために再生医療製品の臨床試験を巡る実状を踏まえ、制度的にも柔軟な対応を図る。条件付き品目許可は、こうした対応の帰結とも考えられる。

一方で、日本の薬事法制若しくは医師に関する法制の中では、未承認の医薬品のヒトへの投与という行為自体に対する基本的な考え方が、必ずしも明確に定められてはいない。臨床試験の実施がその手順まで含めて厳しい審査の下に置かれるのはそれが製造販売承認の審査に使用するデータを得るための行為であるから、というのが薬事法から導き出される解釈といえる<sup>74</sup>。従って日本では、臨床試験を終え、その結果をもって承認申請を行い、そして承認という直線的なプロセスを辿ることが必然となる。

先にも述べたように韓国の条件付き品目許可は、未承認医薬品等のヒトへの適用に対する基本的な考え方を堅持した上での柔軟な対応の一つの帰結といえる。再生医療は大きな変化のただ中にあり、求められる対応も変化の中にある。条件付き品目許可も、今後の状況変化の中で変更される可能性もあろう。他方、基本的な考え方を確立し、堅持することは今後とも求められのではないか。日本でも薬事制度全体の中で、未承認医薬品等のヒトへの適用に対する基本的な考え方を明確化し、その上で実状に合わせた柔軟な制度を構築する。薬事制度の全体設計に、このような考え方を取り入れる必要がある。

### 5.3. 規制当局の姿勢は—考察 2

日本において再生医療の普及が進まないことの要因として、薬事当局である PMDA の審査のあり方を挙げ、この改善の必要性が指摘されている<sup>75</sup>。また、再生医療製品の製品化を目指す企業からは、PMDA の審査の「姿勢」に対する不満が述べられることも多い<sup>76</sup>。こうした声をどう考えるべきだろうか。

先の事例、JTEC 社による Jace の製造販売承認を基に考えてみる。JTEC 社は僅か 2 例の症例をもって製造販売承認を得た。ただし、その承認には二つの条件が付されている。予定症例数 10 例の製造販売後臨床試験及び全例を対象とした使用成績調査の実施である。この条件を付されての JTEC の製造販売承認の獲得は、症例数は異なるものの、Tego Science 社が得た条件付き品目許可と、実は基本的に同一の内容である。

韓国の条件付き品目許可制度は、既述したように皮膚及び軟骨等の再生医療製品を対象に法定された制度であり、製造販売承認を得た殆ど全ての再生医療製品に対して適用されている。一方で、JTEC が適用された製造販売後臨床試験は再生医療に固有の制度ではなく、一般の薬事制度の中での承認に際して例外的に適用される。再生医療を念頭に置いての普

<sup>74</sup> 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の 1 条では、「被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保する」ことを同省令の趣旨として謳っている。

<sup>75</sup> 総合科学技術会議(2006)の 41 ページでは、「細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の審査の迅速化、効率化するためには、安全評価基準を明確化するとともに、確認申請もしくは治験計画届に係る調査において重複する部分の簡素化を図るべき」旨の指摘がなされている。

<sup>76</sup> 例えば、2007 年 7 月 29 日付け東京読売新聞朝刊 17 面

遍的な扱いと、薬事一般の中での例外的な扱い。韓国と日本との制度運用をこのように形容することができる。

条件付き品目許可に相当する再生医療製品の臨床試験を巡る実状を踏まえた制度がない中で、PMDA は既存の制度を最大限活用することで製造販売承認を付与することを考えた。結果として、Tego Science 社が得た条件付き品目許可と同様の扱いが、日本の薬事法制下でなされた。著者は PMDA の対応を、このように理解することが妥当ではないかと考えている。現行制度の下で PMDA は、製造販売承認のために相当の努力を払ったのである。

PMDA の努力は多とするものの、例外的な運用による対応にはおのずと限界が存在する。また、「姿勢」といった抽象的な行為規範を議論の俎上に載せてその適否を論じたとしても、具体的な改善の方策を講じることも、またその結果として「姿勢」の変化を見込むことも、現実には困難だろう。再生医療製品に関する状況を十分に斟酌した具体的な制度の設計と運用が、日本においても求められる。

#### 5.4. 審査対象の項目は—考察 3

「姿勢」という抽象的な行動規範とは別に、再生医療製品の製造販売承認に際しては、具体的にどのような項目が審査の対象とされているのか。薬事審査のための考え方が示されている日本及び韓国それぞれの当局が発した文書<sup>77</sup>に基づき、審査対象となる項目の比較を行った。その結果を表 8 に示す。

表 8 再生医療製品の安全性審査の対象項目

審査対象項目で見た場合、表 8 に示す比較結果からは日韓両国の間で大きな差は存在していないと考えることができる。また、同様のベースで日本、アメリカ、ヨーロッパの間での比較も行われているが、その結果においても 3 ヶ国・地域間に大きな差は存在していないとの報告がなされている<sup>78</sup>。

では個々の項目に対して、具体的にどのような審査を行っているのか。この点に関しては、一般的な考え方以上の内容が示されているわけではない。個別の審査対象事例の内容に則してケースバイケースで行われることになる。再生医療は新しい技術であり、表に示された項目に関し、具体的にどのような審査を行うかを事前に明確化することは困難だろう。

このような現状に対して、「姿勢」という視点からの批判がなされることになる。しかしながら、日本に較べて再生医療の薬事承認が進んでいる韓国においても、薬事当局の審査に対しては不満、批判が日本の場合と同様に存在する<sup>79・80</sup>。また、著者がインタビューした韓国の再生医療分野のベンチャー企業の殆どは、KFDA による再生医療製品の製造販売承認審査に対して強い批判を表明した。その言辞は、日本のベンチャー企業が PMDA に対して表明する批判と基本的に同一である。

前項でも述べたが、「姿勢」という抽象的な行為規範の適否ではなく、姿勢を体現する具体的な「制度」を議論の俎上に載せてその適否を論ずることが、日本における再生医療の普及を促進するために強く求められる。

<sup>77</sup> 日本における審査の考え方は、厚生省医薬安全局長(2000)の別添を用いた。先の脚注に記したとおり、厚生省医薬安全局長(2000)の別添 2 は、その改訂版が既に発出されたことに伴い廃止されている。しかし、審査の項目に対する考え方自体に大きな変更はないことから、比較のベースとしてそのまま用いた。韓国における審査の考え方は「生物学的製剤等の品目許可及び審査規定(食品医薬品安全庁告示第 2010-6 号)」を用いた。

<sup>78</sup> Tsubouchi, M., Matsui, S., Banno, Y., Kurokawa, K. and Kawakami, K.(2008)

<sup>79</sup> 韓国保健産業振興院(2002)

<sup>80</sup> 韓国保健産業振興院(2007)

## 5.5. 臨床研究と臨床試験－考察 4

PMDA が公開している Jace の審査報告書<sup>81</sup>の記載内容を見てみよう。同報告書によれば、Jace は名古屋大学医学部口腔外科からの技術移転を受けて開発された Green 型自家培養表皮<sup>82</sup>であり、同大の製造方法とは同一ではないが類似しているとされている。また、同大では、瘢痕、母斑、熱傷、刺青、潰瘍等の皮膚疾患に対し、80 例を超える臨床応用が行われたとの報告があり、こうした報告も含め Jace の審査においては、Jace と製造方法が類似する Green 型自家培養表皮の公表論文は適宜参考にしたとされる。

審査報告書には、申請者である JTEC 社と審査者である PMDA との間で Jace の有効性及び安全性及びに関する質疑の内容が記載されており、その中では関連する論文への言及も見ることができる。一方で、名古屋大学で行われたとされる 80 例を超える臨床応用例に関する言及は見いだせない。2 例という JTEC 社の臨床試験症例数の少なさへの言及がある中で、製造方法が類似する同大の症例への言及のなさの背景には何があるのだろうか。

臨床研究として実施された個々の臨床応用例に関し、PMDA はその内容の詳細を臨床研究の実施者から直接的に把握することはない。現行制度の下では、PMDA は臨床研究の実施への関与がないからである。公開された論文なり、また臨床試験若しくは製造販売の承認申請者を經由して、必要に応じ間接的に把握するというのが現状といえる。結果として把握した場合であっても、その臨床研究が製造販売承認の審査で参照し得る程度に適切なプロトコルに基づき実施されたものか否かの判断は容易ではないだろう。

韓国では、臨床研究の開始に際して研究 IND として KFDA の審査が求められる。このため KFDA は、組織として現になされた臨床研究の内容を承知することになる。その審査過程においては、臨床研究の実施者に対して相応に適切なプロトコルでの実施を求めることも想定される。無論そうであっても、研究 IND により実施される臨床研究の症例が、商業 IND である臨床試験の症例として利用されることは基本的にはない。また、臨床試験若しくは製造販売承認の審査において類似の臨床研究の結果をどのように参照するかは、その内容に則して個別に判断されることになる。その限りにおいては、日本と同様である。

しかしながら、臨床研究と臨床試験双方の審査を担うことで KFDA は、日本における PMDA の置かれる位置付けとは異なり、実際に行われた臨床研究の詳細を把握することになる。これにより、明らかに臨床研究結果の活用の幅は広がると考えることができる。実際、研究 IND に基づく臨床研究の結果が、その後の商業 IND の実施に活用される事例を見ることができる<sup>83</sup>。再生医療製品の開発を進めている韓国ベンチャー企業へのインインタビュー結果からも、こうした見方が裏付けられる。

4.4. 項で述べたとおり、再生医療の社会への普及を図る上では図 7 に示した第一のパスを經由することが必要となる。臨床研究の多くが普及のための出口を持たない状況にある中で再生医療の普及を推進するためには、臨床試験を經由することで再生医療製品の上市という出口へと、臨床研究を繋げていくことが強く求められる。そのための制度的な対応策は何か。韓国の例を見るまでもなく、それは臨床研究に対する審査を薬事当局である PMDA が実施することである。

<sup>81</sup> [http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0705/340938000\\_21900BZZ00039000\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0705/340938000_21900BZZ00039000_A100_1.pdf) 最終アクセス 2010 年 6 月 19 日

<sup>82</sup> Jace の審査報告書によれば、1975 年にハーバード大学の Green らによってマウス胎児由来の細胞をフィーダーとする表皮細胞の培養方法の報告がなされ、以来この方法による培養表皮は「Green 型自家培養表皮」と呼ばれている。

<sup>83</sup> SewonCellontech 社が 2009 年 8 月に製造販売承認を取得した自家培養骨細胞治療剤 Ossron のケースでは、関連する三件の臨床研究が研究 IND 承認の下で実施された。この臨床研究は商業 IND 承認に基づく臨床試験に引き継がれ、結果的に Ossron の製造販売承認の獲得に貢献したとされる。製造販売承認の新規獲得だけでなく、既に承認を受けている再生医療製品の適応範囲拡大に向けても、SewonCellontech 社は研究 IND 承認を受けた臨床研究の利用を進めている。

## 6. おわりに—結論に代えて

日本及び韓国の再生医療を巡る研究段階から実用化までの現状を概観すれば、研究段階の活動では日本が韓国を凌駕しているものの、実用化に至る事例では圧倒的に韓国が多いという状況にある。日本にも再生医療製品の供給を産業化しようと努力する企業家が存在するにもかかわらず、である。

このような状況にあるのは何故なのか。再生医療製品を製造し販売するためには、薬事法上の製造販売承認を得ることが必要となる。この承認審査を担う日本の薬事当局は PMDA である。こうしたことから、何故の答えを PMDA の審査に対する「姿勢」に帰する指摘がなされることもある。しかしながら、再生医療製品の審査に関する事例に対する検討からは、こうした指摘の妥当性を見いだすことはできなかった。

また、再生医療製品の安全性に関する審査対象項目を日韓間で比較しても、そこに大きな差は存在しない。再生医療製品の上市を目指すベンチャー企業は、日韓双方とも再生医療製品に対する薬事規制の必要性を認めつつも、薬事当局の姿勢に対しては非常な不満を持つというのが一般的な姿勢であった。

それでは日韓の薬事に関する規制枠組みの間に相違が存在しないかといえ、そうではない。個々の制度を具体的に見ていけば、そこに相違が存在する。そうした中でも最大の相違は、製造販売承認を受けていない新たな医薬品等のヒトへの投与に関するパスが、韓国では薬事当局である KFDA の審査に基づく一本であるのに対し、日本では薬事当局である PMDA の審査に基づくパスに加えて医師法の枠組みの中での臨床研究という二本目のパスが存在することである。

多くの成果が生み出されている臨床研究段階での日本の活動を再生医療製品の供給の産業化という出口に繋げる上で、二本のパスが存在する日本の現行制度は必ずしも有効に機能してはいない。これを機能させるための方策は何か。臨床研究に対する審査を、臨床試験に対する審査と同様に薬事当局である PMDA に一本化して実施すること。これが答えであり、再生医療の普及を推進する上で講ずべき喫緊の課題といえる。

薬事に関する規制枠組みは、様々な要素が入り交じる複雑な体系となっている。PMDA に臨床研究の審査を任せる上では、審査員の増員を併せて図る必要がある。さもなければ、現時点においても遅いと批判される製造販売承認の審査期間を、さらに長期化させる恐れがある。他にも、斟酌すべき点はあるだろう。本稿で論じた内容は複雑な体系のほんの一端に過ぎず、必要にして十分な対応策を論じたわけではない。その上でなお、再生医療の導入に関する日韓の現状を見ると、まずは本稿で指摘した対応策の実現を真剣に検討する必要がある。

## 謝辞

本研究の実施に際し、インタビュー等にご協力いただいた日本及び韓国の再生医療関係者の皆様方に、心より御礼申し上げます。

## 参照資料

Banbury, C. M. and Mitchell, W.(1995), “The effect of introducing important incremental innovations on market share and business survival”, *Strategic Management Journal*, Vol.16, pp.161-182

Bell, E., Ehrlich, H. P., Buttle, D. J., and Nakatsuji, T.(1981), “Living Tissue Formed in vitro and Accepted as Skin-Equivalent Tissue of Full Thickness”, *Science*, Vol.211, pp.1052-1054

Bell, E., Ivarsson, B., Merrill, C.(1979), “Production of a tissue-like structure and contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.76, No.3, pp.1274-1278

Bottazzi, G., Dosi, G., Lippi, M., Pammolli, F. and Riccaboni, M.(2001), “Innovation and corporate growth in the evolution of the drug industry”, *International Journal of Industrial Organization*, Vol.19, No.7, pp.1161-1187

Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson O. and Peterson L.(1994), “Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation”, *New England Journal of Medicine*, Vol.331, pp.889-895

Cohen, W. M. and Levinthal, D. A.(1990), “Absorptive capacity: a new perspective on learning and innovation”, *Administrative Science Quarterly*, Vol.35, No.1, pp.128-152

Darby, M. R. and Zucker, L. G.(2001), “Change or die: the adoption of biotechnology in Japanese and U.S. pharmaceutical industries”, *Research on Technological Innovation, Management and Policy*, Vol.7, pp.85-125

Evans, M. and Kaufman, M.(1981), "Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos", *Nature*, Vol.292, No.5819, pp.154-156

Gallico, G. G. 3<sup>rd</sup>, O'Connor, N. E., Compton, C. C., Kehinde, O. and Green, H.(1984), “Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium”, *New England Journal of Medicine*, Vol.311, pp.448-451

Green, H., Kehinde, O. and Thomas, J.(1979), “Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.76, No.11, pp.5665-5668

自己細胞再生治療法ワーキンググループ(2007) 「“自己細胞再生治療法” 法制化の考え方より安全で効果的な先進医療の国家的普及に向けて」 田畑泰彦、岡野光夫編集 『ティッシュエンジニアリング 2007』 日本医学館 pp.313-326

韓国保健産業振興院(2002) 『バイオ医薬品の許可、管理、改善方案研究 2002年11月』

韓国保健産業振興院(2007) 『食品、医薬品、医療機器等許可審査制度先進化研究 2007年12月』

韓国教育科学技術部(2007) 『第2次生命工学育成基本計画』

韓国教育科学技術部(2009) 『2009生命工学白書 2009年12月』

韓国生命工学政策研究センター(2009) 『幹細胞研究開発動向報告書 2009年12月』

- 韓国食品医薬品安全庁(2008) 『臨床試験用生物学的製剤等の品質評価ガイドライン』
- 韓国食品医薬品安全庁(2009) 『医薬品臨床試験計画承認指針』
- 韓国食品医薬品安全庁(2010) 『2010 細胞治療剤臨床進行現況 2010年2月』
- 厚生労働省(2003) 『臨床研究に関する倫理指針 平成15年7月30日(平成16年12月28日全部改正)(平成20年7月31日全部改正)』
- 厚生労働省(2006) 『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 平成18年7月3日』
- 厚生労働省医薬食品局長(2008a) 『ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について 平成20年2月8日薬食発第0208003号』
- 厚生労働省医薬食品局長(2008b) 『ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について 平成20年9月12日薬食発第0912006号』
- 厚生省医薬安全局長(1999) 『細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について 平成11年7月30日医薬発第906号』
- 厚生省医薬安全局長(2000) 『ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について 平成12年12月26日医薬発第1314号』
- 倉田健児(2009) 「再生医療の社会への普及に向けた課題」 『医学のあゆみ』 Vol.229, No.9, pp.901-904
- Malerba, F. and Orsenigo, L.(2002), “Innovation and market structure in the dynamics of the pharmaceutical industry and biotechnology: towards a history-friendly model”, *Industrial Corporate Change*, Vol.11, No.4, pp.667-703
- Martin, G. R.(1981), “Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.78, No.12, pp.7634-7638
- 三菱化学テクノリサーチ(2009) 『平成20年度中小企業支援調査(再生医療ビジネスの市場拡大に向けた課題に関する調査)報告書』
- Ranger, R. and Vacanti, J. P.(1993), “Tissue Engineering”, *Science*, Vol.260, pp.920-926
- 総合科学技術会議(2006) 『科学技術の振興及び社会への還元に向けた制度改革について 平成18年12月25日』
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. and Yamanaka, S.(2007), “Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors”, *Cell*, Vol.131, pp.861-872
- Takahashi, K. and Yamanaka, S.(2006), “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors”, *Cell*, Vol.126, pp.663-676
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. and Jones, J. M.(1998), “Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts”, *Science*, Vol.282, pp.1145-1147

Thomson, J. A., Kalishman, J., Golos, T. G., Durning, M., Harris, C. P., Becker, R. A. and Hearn, J. P.(1995), "Isolation of a primate embryonic stem cell line," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.92, No.17, pp.7844-7848

特許庁(2009) 『平成 20 年度特許出願技術動向調査報告書－再生医療－』 特許庁

Tsubouchi, M., Matsui, S., Banno, Y., Kurokawa, K. and Kawakami, K.(2008) "Overview of the clinical application of regenerative medicine products in Japan," *Health Policy*, Vol.88, pp.62-72

Yu, J. and Thomson, J. A.(2006), "Embryonic Stem Cells", in NIH (eds.), *Regenerative medicine 2006*, pp.1-12

Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I. and Thomson, J. A.(2007), "Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells", *Science*, Vol.318, pp.1917-1920

van der Valk, T., Moors, E. H. M. and Meeus, M. T. H.(2009), "Conceptualizing patterns in the dynamics of emerging technologies: The case of biotechnology developments in the Netherlands", *Technovation*, Vol.29, No.4, pp.247-264

Witten, C. M.(2007), "Stem cell research for regenerative medicine and tissue engineering: FDA regulatory issues", presented in: *NSF workshop on stem cell research for regenerative medicine and tissue engineering*

・図表

表 1 開発企業国籍別の再生医療製品

	アメリカ	ヨーロッパ	日本	韓国	その他	総計
皮膚	5	4	1	4	2	16
(軟)骨	1	12		3	1	17
総計	6	16	1	7	3	33

注 1：2009 年 12 月時点

注 2：対象をティッシュ・エンジニアリングによって細胞を組織化した再生医療製品に限定。

注 3：国籍が複数の国に跨る企業については、主要な開発がなされたと考えられる国の国籍に分類。

出所：各社 HP、三菱化学テクノロジーサーチ(2009)、韓国教育科学技術部(2009)及び自己細胞再生治療法ワーキンググループ(2007)等の資料に基づき著者が作成。

図 1 再生医療の普及に向けたパス

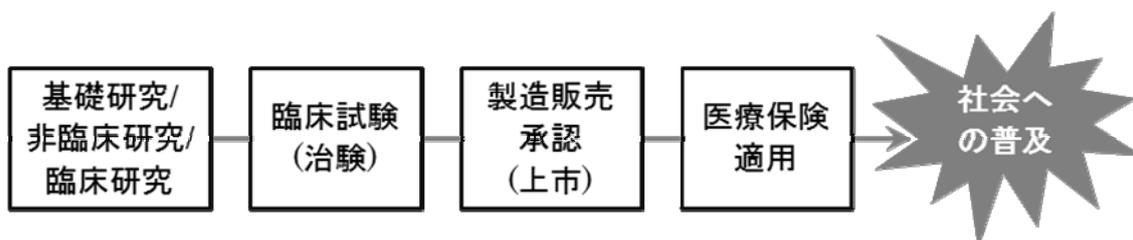


表 2 日本及び韓国における再生医療製品の状況

	治療対象	製品名	企業名	承認時期	製品の概要
日本	皮膚	Jace	Japan Tissue Engineering	2007年10月	自家培養表皮
韓国	皮膚	Holoderm	Tego Science	2002年12月	自家培養表皮
	皮膚	Kaloderm	Tego Science	2005年3月	同種培養皮膚
	皮膚	AutoCel	Modern Cell & Tissue Technologies	2006年5月	自家培養表皮
	皮膚	Hyalograft 3D	Cha Bio & Diostech	2007年9月	自家培養表皮
	軟骨	Chondron	SewonCellontech	2001年1月	自家培養軟骨
	軟骨	Article	Duplogen	2002年9月	自家培養軟骨
	骨	Ossron	SewonCellontech	2009年8月	自家培養骨細胞治療剤
	非小細胞肺癌	Inno-Rak	NK Bio	2007年2月	活性化自己リンパ球
	腎臓癌	CreaVax -RCC	Creagene	2007年5月	樹状細胞療法
	皮膚	Adipocell	Anterogen	2007年8月	自家培養脂肪細胞
	肝臓癌	Immuncell -LC	Innocell	2007年8月	活性化自己リンパ球
	リンパ種	NKM	NK Bio	2007年8月	活性化自己リンパ球

注1：2009年12月時点

注2：網掛け部分はティッシュ・エンジニアリングによって細胞を組織化したものではない、細胞の形態でヒトに移植を行う再生医療製品。

出所：インタビュー結果、各社HP、三菱化学テクノリサーチ(2009)及び韓国教育科学技術部(2009)等の資料に基づき著者が作成。

表 3 日本及び韓国における再生医療製品に関する臨床試験の状況

	治療対象	企業	概要	フェーズ
日本	軟骨	Japan Tissue Engineering	自家培養軟骨	終了
	角膜	CellSeed	自家培養角膜上皮	Ⅱ
	移植片対宿主病	Japan Chemical Research	同種間葉系幹細胞	Ⅰ / Ⅱ
韓国	腹圧性尿失禁	Cha Bio & Diostech	臍帯血由来幹細胞	Ⅰ
	白血病	Cha Bio & Diostech	臍帯血由来幹細胞	Ⅰ
	神経疾患	Cha Bio & Diostech	臍帯血由来幹細胞	Ⅰ
	心発作	Bioheart Korea	筋芽細胞	Ⅱ
	非小細胞肺癌	Binex	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ
	大腸癌	Binex	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ
	神経膠芽腫	Innocell	活性化自己リンパ球	Ⅲ
	前立腺癌	Creagene	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ (a)
	乳癌	Binex	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ (a)
	脳梗塞	FCB-Pharmicell	骨髄間葉系幹細胞	Ⅲ
	心筋梗塞	FCB-Pharmicell	骨髄間葉系幹細胞	Ⅱ / Ⅲ
	軟骨欠損	Medipost	臍帯血間葉系幹細胞	Ⅰ / Ⅱ
	胃癌	Binex	活性化自己リンパ球	Ⅱ
	脊椎損傷	FCB-Pharmicell	間葉系幹細胞	Ⅱ / Ⅲ
	パージャージャー病	RNL Bio	脂肪幹細胞	Ⅰ / Ⅱ
	移植片対宿主病	Medipost	臍帯血間葉系幹細胞	Ⅰ / Ⅱ
	にきびざ瘡	S.Biomedics	繊維芽細胞	Ⅰ / Ⅱ
	関節炎	RNL Bio	脂肪幹細胞	Ⅰ / Ⅱ
	膝軟骨損傷	Medipost	臍帯血間葉系幹細胞	Ⅲ
	移植片対宿主病	Homeotherapy	骨髄由来成体幹細胞	Ⅰ / Ⅱ (a)
肝癌	CreaGene	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ (a)	
クローン病	Anterogen	脂肪幹細胞	Ⅰ	
乳癌	Binex	樹状細胞療法	Ⅰ / Ⅱ	

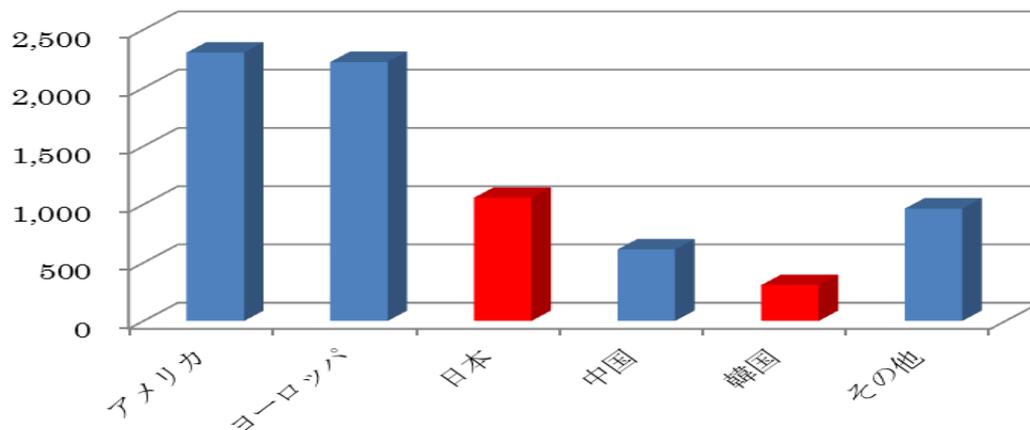
注 1 : 2009 年 12 月時点

注 2 : Japan Tissue Engineering 社の自家培養軟骨に関しては、現在、製造販売承認の申請中。

注 3 : CellSeed 社の自家培養角膜上皮に関しては、臨床試験をフランスにおいて実施。

出所 : インタビュー結果、各社 HP、韓国教育科学技術部(2009)及び韓国食品医薬品安全庁(2010)等の資料に基づき著者が作成。

図 2 再生医療に関連する論文の発表数(2004～2007 年)



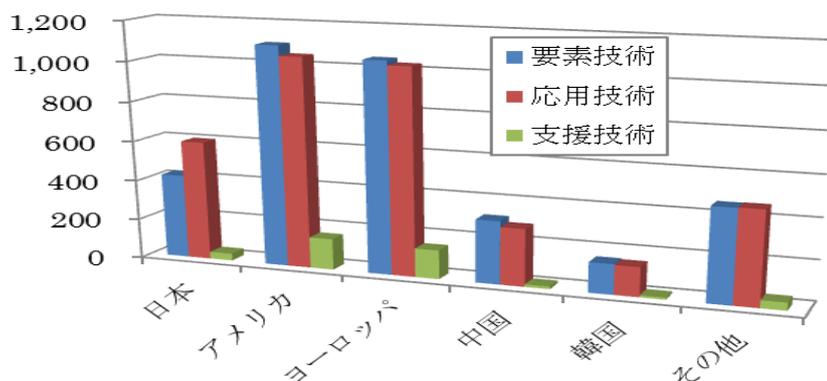
出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

表 4 再生医療関連論文の発表機関世界上位 50 位の状況

	大学	研究機関	合計
アメリカ	19	1	20
日本	11		11
ヨーロッパ	7	2	9
中国	5		5
韓国	3		3
その他	3		3

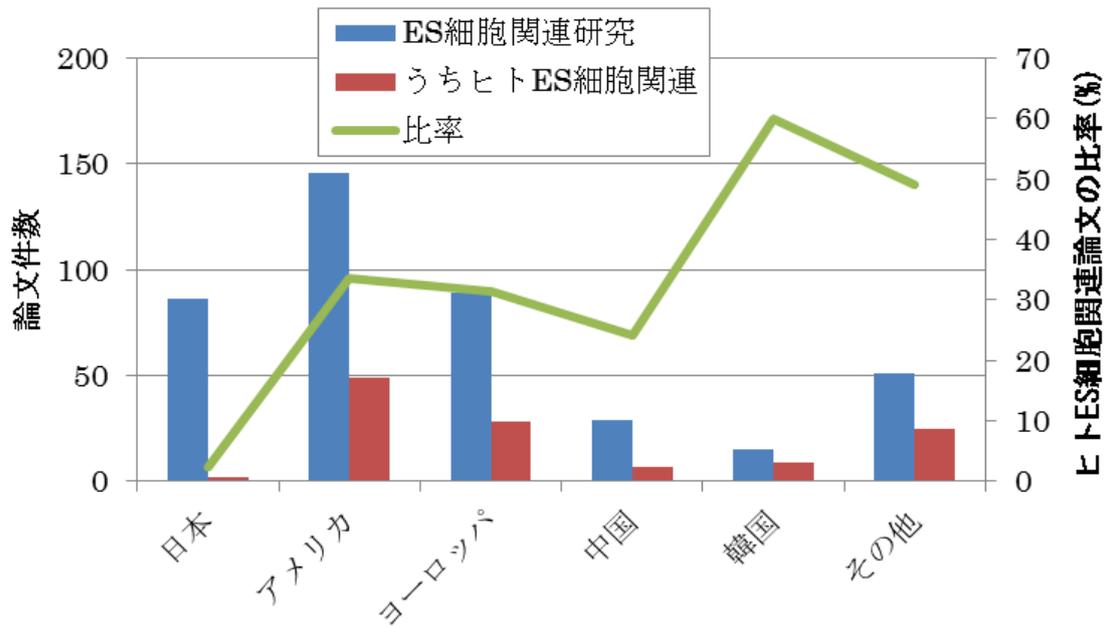
出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

図 3 技術分野別の論文発表状況



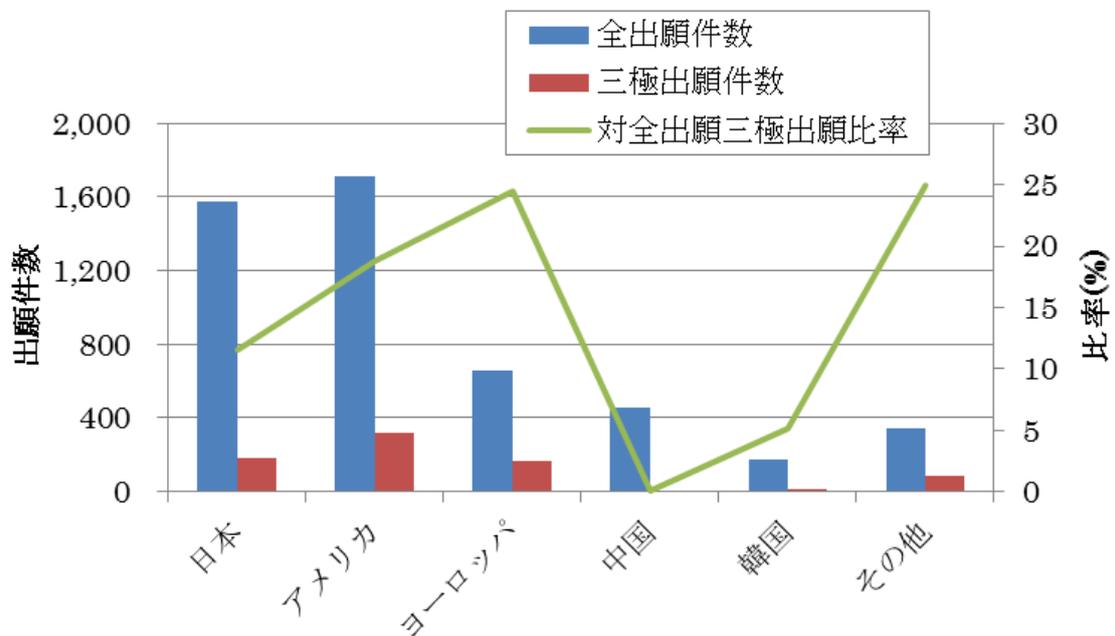
出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

図4 ES細胞関連研究の論文発表状況



出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

図5 再生医療に関する特許の出願状況(2002～2006年)



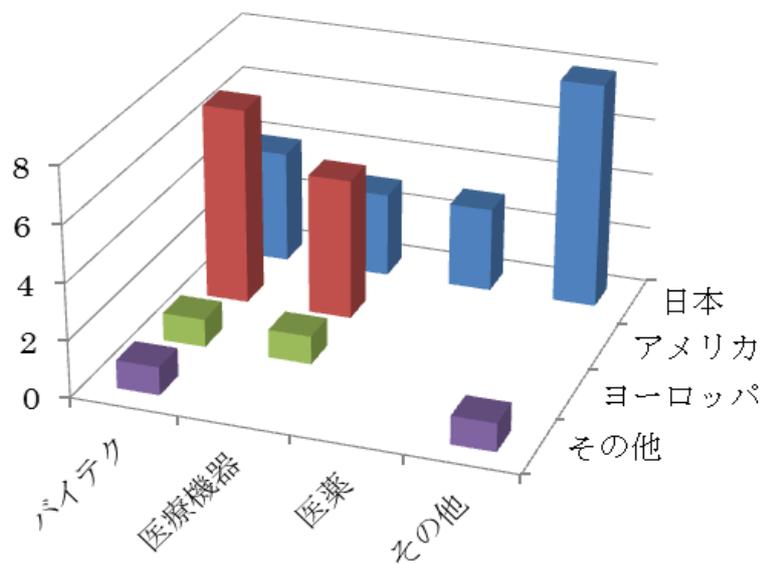
出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

表 5 再生医療に関する特許出願上位組織の状況

	企業	研究機関	大学	総計
日本	18	5	2	25
アメリカ	12	4	5	21
ヨーロッパ	2	2	2	6
韓国			1	1
その他	2	3		5
総計	34	14	10	58

出所：特許庁(2009)のデータに基づき作成。

図 6 特許出願上位企業の属性



出所：各社 HP 等の情報に基づき著者が作成。

図7 日本及び韓国の規制枠組み

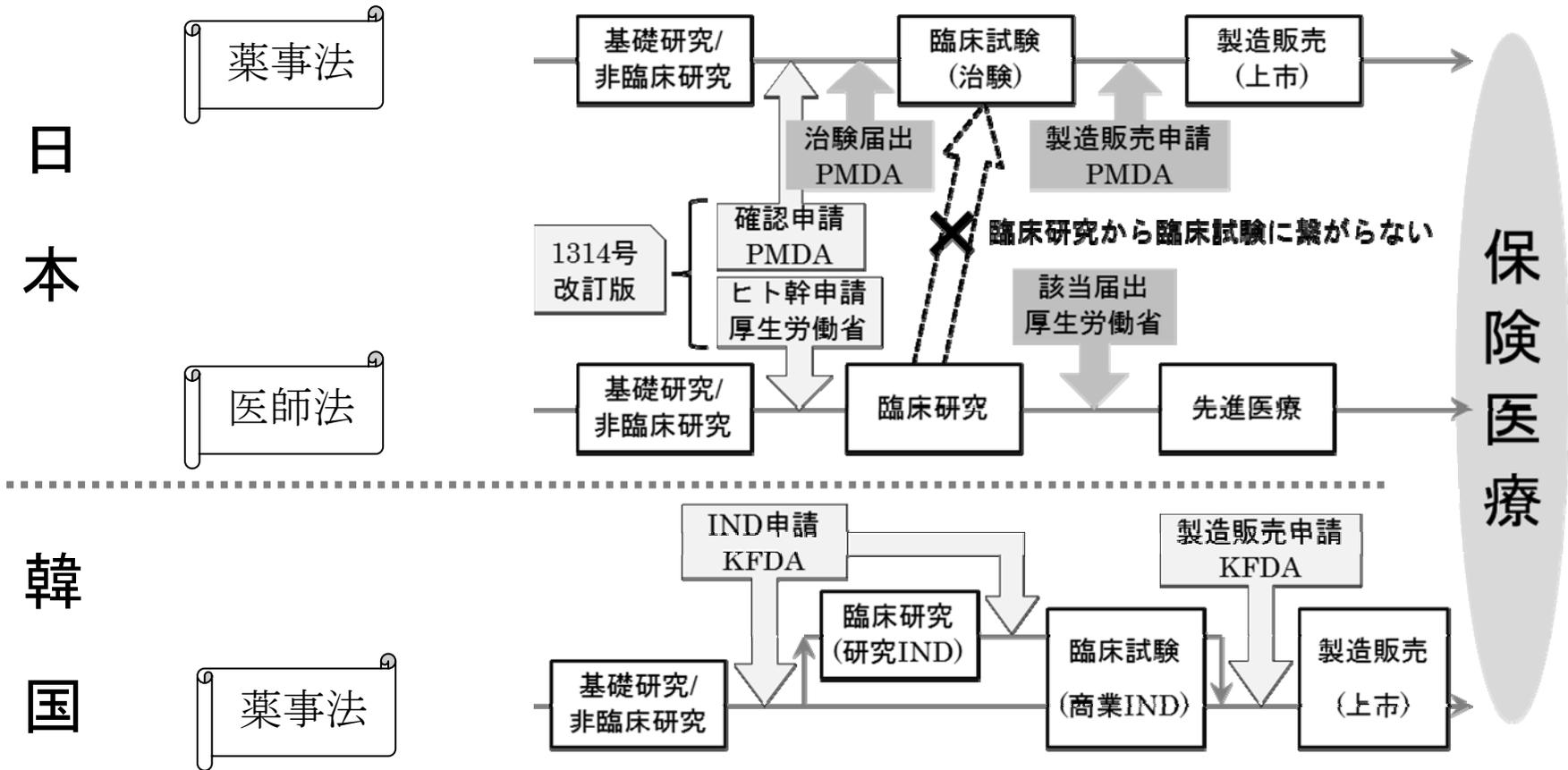


表 6 Jace 及び Holoderm の製造販売承認に要した期間

	JTEC : Jace	Tego Science : Holoderm
会社設立	1999 年 2 月	2001 年 3 月
臨床試験(治験)申請	2000 年 12 月 <sup>注1</sup>	2001 年 3 月
臨床試験(治験)登録	2002 年 10 月 <sup>注2</sup>	2003 年 5 月
臨床試験(治験)終了	2004 年 10 月	2007 年 12 月
製造販売承認申請	2004 年 10 月	2001 年 3 月
製造販売承認	2007 年 10 月	2002 年 12 月 <sup>注3</sup>
医療保険適用	2009 年 1 月	2007 年 3 月 <sup>注4</sup>

注 1 : 上述したように、日本では治験実施のための登録に先立って安全性等の観点から厚生労働大臣の確認が求められる。このため、この確認を求めるための申請期日を治験申請の期日とした。

注 2 : この確認がなされたのは 2002 年 3 月であり、その後に治験の登録行為を行い、実際に登録がなされたのが 2002 年 10 月である。

注 3 : 市販後臨床試験実施条件付き品目許可がなされた期日である。

注 4 : Holoderm は公的医療保険の適用申請を行っておらず、民営の「産業災害保険」が適用された期日を記載した。

出所 : 関係者へのインタビュー及び各種資料に基づき著者が作成。

表 7 Jace 及び Holoderm に対する製造販売承認審査の概要

	JTEC : Jace	Tego Science : Holoderm
適応対象	自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の 30%以上の熱傷	深達性Ⅱ度熱傷創の場合は合計面積が体表面積の 30%以上、深達性Ⅲ度熱傷創の場合は合計面積が体表面積の 10%以上の熱傷
臨床試験の内容	多施設共同非盲検非対象試験	単一施設非盲検非対象試験
症例数	2 例	25 例 <sup>注</sup>
承認条件	製造販売後臨床試験(予定症例数 10 例)及び全例を対象とした使用成績調査	市販後臨床試験実施条件付き品目許可
優先審査	有	有

注 : KFDA の要求は 18 例。

出所 : 関係者へのインタビュー及び PMDA による Jace の審査報告書等に基づき著者が作成。

表 8 再生医療製品の安全性審査の対象項目

	日本 <sup>注1</sup>	韓国 <sup>注2</sup>
<b>Material and cell collection</b>		
Description of cells and/or tissues (source, characterization, and suitability)	○	○
Cell and/or tissue collection (institute, method, safety)	○	○
Storage, release, and shipping of cells and/or tissues	○	○
Donor screening	○	○
Informed consent for donors	○	
Donation	○	
Documents linking donors and materials	○	○
<b>Product manufacturing and preparation</b>		
Process used for manufacturing and preparation (manufacture of lots, validity, documentation)	○	○
Cell culture (culture conditions, stability, serum components)	○	○
Cell bank system	○	○
Processing procedure	○	○
Evaluation of identity and consistency	○	○
Modifications by genetic engineering	○	○
Description of reagents used in manufacturing (characterization, type of testing)	○	○
Standard operating procedure	○	○
<b>Safety and quality control of product</b>		
Procedure for safety and quality control	○	○
Type of testing (microbiological testing, identity, purity, viability, viral testing, potency)	○	○
Product stability (testing, shipping method)	○	○
Final product release criteria testing	○	○
Acceptance criteria (materials and reagents)	○	○
Requirements for testing, release, and shipping of products	○	○
<b>Testing and application of final products</b>		
Efficacy testing	○	○
Pharmacokinetics	○	○
Combination products		○
Collection method, components, type of final product		○
Informed consent for patients	○	
Product tracking		○
Labeling and packaging	○	○
<b>Pre-/non-clinical trials Summary of pre-/non-clinical trials</b>		
Type of safety testing	○	○
Summary of pre-/non-clinical trials	○	○
<b>Other</b>		
Structure and management system of institute of institute	○	○
Manufacturing institute and facilities		○

注 1 : 厚生省医薬安全局長(2000)

注 2 : 生物学的製剤等の品目許可及び審査規定(食品医薬品安全庁告示第 2010-6 号)

出所 : Tsubouchi, M., Matsui, S., Banno, Y., Kurokawa, K. and Kawakami, K.(2008)の Table1 等に基づき著者が作成。