

Title	先進医療におけるレギュラトリーパスの選択に関する研究：癌細胞免疫療法を事例として
Author(s)	永倉，千紗；加納，信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集，31：736-739
Issue Date	2016-11-05
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/13880
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

先進医療におけるレギュラトリーパスの選択に関する研究 —癌細胞免疫療法を事例として—

○永倉 千紗、加納 信吾（東京大学）

1. 研究の背景

医療における新技術普及の際には、「医師法・医療法」または「薬事法」に準拠して実用化に至る。再生医療分野においては、再生医療・細胞治療の普及に伴い、2013年に再生医療安全性確保法が施行されたが[1]、同法施行以前から、患者由来の免疫細胞を用いる癌免疫細胞療法は、臨床研究または自由診療による医師法・医療法に準拠した方法、および治験を経て薬事承認を得ることを目的とする薬事法に準拠したにより実施されてきた。しかし実際は、薬事法に準拠して開発された癌免疫細胞療法は少なく、先進医療を含む臨床研究や自由診療として提供されるものまで、医療法・医師法下で幅広く実施されてきた。

再生医療安全性確保法案施行前は、再生医療に関する医療行為は医師法・医療法の下、医師の裁量で行われ実施を制限する法律は存在しなかった。この背景を鑑み同法が施行され、厚生労働省が定める基準に従わない再生医療の提供を禁止し、本邦で初めて医療行為・医学研究の実施を制限する法律が制定された。しかし辰井ら[2]は、同法は患者の安全性確保を保護すると同時に、医学研究の発展を促進するという、部分的には相反する目的を追求するものであるとし、医師の裁量権、学問の自由は、医師や研究者個人の利益のためだけでなく社会にとっての医学研究の価値を守るためにも不可欠であるため、安易に外から規制を及ぼすことは医師の自律の尊重、学問の自由の妨げとなり、長期的には悪影響をもたらす恐れがある、と論じている。また磯部[3]も、同法は医療が実施される前に国が審査、承認する枠組みが構築されているため、スキームの妥当性については医師の裁量の尊重等は慎重に検討すべきとしている。再生医療安全確保法は、法的側面から議論されているものの[2]、新技術に対してどの規制ルールを選択することが、医療の実用化にとって望ましいのかという観点からの分析は実施されていない。

一方、欧州では、2008年に欧州委員会（EC）において、加盟国内の審査基準調和（Harmonization）を目指して、遺伝子・細胞治療薬を Advanced

Therapy Medicinal Product（ATMP）と定義し、欧州医薬品庁（EMA）で中央審査を行う制度改革を行い、先端医療技術の新たな規制の枠組みを構築した。しかし、この原則の例外として、EC No1394/2007の28条に Hospital Exemption が設けられている。Hospital Exemption は非反復的に製造され、医師の責任の下、加盟国内の単一の病院という条件を満たせば中央審査の対象とならず、各国の裁量で再生医療を実施することができる制度を設けた。Wilder[4]は、EC-authorized ATMP と Hospital Exemption を比較しその利点として、有効性・安全性、品質が確保され、さらに EU 内で公平な医療へのアクセスが可能になり、より良い製品開発を目指し製薬会社の競争が促されること、欠点としては条件が厳しく ATMP 承認が停滞している点を指摘している（表1）[4]。

	ATMP	Hospital Exemption
Pros	・有効性・安全性・品質が確保 ・薬事規制のフレームワーク構築 ・EU内での医療への公平なアクセス ・企業間のより高レベルの製品開発競争の促進	・治療法のない Unmet Medical Needs に対して迅速に治療を実現 ・薬事承認に必要な複雑で時間を要するプロセスが不要 ・大規模試験で検証が困難な希少疾患に適用可能
Cons	・有効性・安全性・品質が確保 ・EU内での法規制未統一によるプロセスの遅延 ・要件が厳しくATMPによる開発が停滞 ・ATMPの分類や要件が不明確 ・ATMPのEUでの審査とは別に重要な審査は各国に委任	・有効性・安全性・品質が確保されず ・倫理的な問題 ・EU内の協調よりも各国の競争を誘発 ・定義が曖昧なため各国内で解釈が異なる ・管理が国、企業、施設間で未統一

表1 “EC authorized” ATMP と Hospital Exemption の Pros/Cons [4]

また、ATMP 分類の不明確さや、中央審査が存在するにも関わらず、重要な承認審査は各国に委ねられている現状も問題点として指摘されている[5]。一方で、Hospital Exemption は厳しい条件やプロセスが不要のため医療行為を迅速に施行可能で、大規模試験が困難な希少疾患等に対しても実施できることから、unmet medical needs に応じた医療が提供できることが最大の利点である。しかしながら、有効性・安全性、品質が確保されておらず倫理的な問題もあり、さらには EU の目標として掲げている harmonization よりもむ

しろ各国の competition を招く懸念があると報告されている[4]。

これらの欧州における Regulatory Path の比較分析は、2 つの制度の特徴を明らかにすることには貢献したが、技術と制度の適合性を含めて分析する一般的な枠組みを構築するに至っておらず、2 択の制度を超える、技術の制御空間のデザインに踏み込めていない。一方で、日本が導入した再生医療安全確保法は、先端技術の実用化における第 3 の Regulatory Path を提供したが、この選択肢に関する分析は十分に実施されていない。

そこで、本研究では、先端医療技術の実用化における 3 つの準拠法の選択を「regulatory path の選択問題」として捉え、技術と規制の組合せとその適合性を分析するフレームワークを構築し、事例分析により検証するとともに、「regulatory path の選択問題」に関する一般的な分析フレームワークへ発展させることを目的とした。

2. 分析フレームワーク

2.1 制度としての Regulatory Path

再生医療実施の際、医師法・医療法ルートでは、大学病院等で有効性・安全性を評価する臨床研究と、医師と患者の契約に基づく自由診療が実施されている一方で、薬事法ルートにおいては治験で有効性・安全性を確認し薬事承認を得る。癌細胞免疫療法の場合、薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療は先進医療として限られた医療機関で実施されている臨床研究もあるが、多くは民間クリニック等において自由診療下で実施されている。特に自由診療では規制がないため実態不明でありルールが形成されないまま実用化に至っていたが、再生医療安全確保法において制度面の整備が行われた。また同時期に整備された新薬事法により、薬事法ルートで開発される細胞組織加工製品等については、医薬品または医療機器での旧分類を廃止し、再生医療等製品として新たな分類が設定され従来の医薬品・医療機器とは異なる独自の規制が設けられた。

また、新法施行前は、医師法・医療法下で行われる細胞加工は医療機関外への委託は不可であり、医師・医療機関自らが細胞採取、加工、移植等の一連の作業を行っていた。その結果、非効率かつ施設や手技によってばらつきが生じ、レベル保持や人員確保等の問題もあった。このような状況を改善し効率化を図るために新法が施行され、細胞加工等について外部委託することが可能となった。さらに、外部委託する際、厚生労働大臣への届出が必要となり、医師法・医療法にも国の関与が規定された。

2.2 分析フレームワークの構築

EU の ATMP/Hospital exemption における比較から抽出される項目を一般化し、かつ本邦の薬事法/医師法・医療法ルートの現状を鑑み、有効性・安全性の確保、製品の再分類の必要性、実用化に要する時間、ユーザ（患者）の医療へのアクセス（医療の対価を含む）、それ以外の項目、の 5 つの分析視点を設定し、3 つの Regulatory Path を比較するフレームワークを構築した（表 2）。

3. 事例分析

3.1 事例の選択基準

癌免疫細胞療法分野における、3 つの制度下での事例、具体的には、薬事法準拠での開発事例（失敗例）、医師法・医療法準拠での実施例（成功例と失敗例）、従来は医師法・医療法準拠で開発されていたが、再生医療安全確保法下での実施に移行した第三種再生医療等の事例（成功例）を取り上げる。尚、同法下での高リスクな第一種及び中リスクな第二種再生医療の認可例はない。

3.2 薬事法で開発された例

薬事法ルートにより開発が進められた癌免疫細胞療法の事例として、初の樹状細胞ワクチンとして 2010 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）により承認された Provenge (sipuleucel-T) について報告する。

Provenge は前立腺癌に対して自家細胞を用いる樹状細胞療法であり[6]、2006 年に FDA に承認申請した[11]。しかし、主要評価項目が達成されなかったことや症例数が少なかったことにより、2007 年 FDA より再試験を命じられ、再度第 3 相試験を実施した。本試験では、Provenge 投与群において主要評価項目である全生存期間が 4.1 ヶ月延長し有意な改善を認めた[7]。本結果を踏まえ、Provenge は 2010 年 4 月に FDA より承認された。Provenge の開発を行った米国 Dendreon 社と当時のキリンビール社（キリン）は 1998 年 12 月にライセンス契約を結びキリンは Provenge のアジアにおける開発権を得た[8]。さらに、2002 年 9 月、キリンは Provenge の開発だけでなく Dendreon 社が Multiple Myeloma に対する開発を進めていた Mylovenge についても日本において第 2 相試験を進めることで契約を締結した[9]。しかしながら、2003 年 11 月、両社の提携は解除され、Dendreon 社はアジアでの Provenge の開発権利を再取得したことにより、キリンによる日本での開発は中止となった。

	薬事法	再生医療安全性確保法	医師法・医療法
有効性・安全性の確保	Phase1-3試験実施により有効性・安全性の確保	- リスクに応じて3分類 - 基準と計画の届出等の手続 - 細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定める	- 有効性・安全性が確保されていない - 有効性を評価しているがN数が少ない - 科学的エビデンスに乏しい
再分類の必要性	分類が不明瞭	リスクに応じた3分類	自由診療下では分類や手続きは不要
迅速性	- プロセスに時間がかかる - 製品の特性に応じた早期承認制度の導入	- 事前届出、審査が必要 - 細胞培養加工について、外部委託可能	- 医療行為を迅速に施行可能 - 大規模試験が困難な稀少疾患等に対しても実施できる - Unmet Medical Needsに応じた医療の提供可能
医療へのアクセス	公平な医療へのアクセス	迅速公平な医療アクセスの実現	自由診療は高額なためアクセスできる患者層が限られる
Others	- より速く、有効で安全な多くの製品を上市する - 記録・保存など市販後の安全対策	Informed Consent、個人情報保護法に関する措置	- 安全な再生医療を迅速かつ円滑提供 - 倫理的問題

表2：薬事法、医師法・医療法、再生医療安全確保法の各ルートを比較評価するための分析フレームワーク

上記の経緯より、米国での承認に至るまでには14年の歳月がかかった。薬事法ルートでは、有効性・安全性が確保されているが、承認申請に時間を要する間、様々な治療薬が開発され、新規技術であるはずが承認時にはより有効性の高い治療法が確立されている可能性もある。実際、前立腺癌領域では治療オプションが多数存在しており、Provenge 承認前後には enzalutamide 等の有効性の高い新薬も上市されている。このような現状の中で、Provenge は4か月強の生存延長のみであるにも関わらず、3クールで93000ドルと高額であるため、承認前の期待通りに臨床現場に浸透しなかった。従って、本事例より、樹状細胞ワクチンのような画期的な新規技術の場合でも、承認までの間に競合品の開発が進み、実際上市される時には他剤に比べ有意性が低くなり、結果的に市場に浸透しないという結果を導く可能性があることが推察される。最終的に、Provenge の売り上げは3億ドル前後に留まり、承認から4年後の2014年、Dendreon 社は米国破産法の民事再生手続き Chapter11 を申請した。

3.3 医師法ルートで提供された例

現在、医師法・医療法ルートの下、民間クリニックにおいて数多くの癌細胞免疫療法が実施されている。再生医療安全性確保法の施行に伴い、厚生労働省へ届出を行い、指針に沿って安全性、品質管理を遵守が義務づけられたが、実際は、科学的エビデンスに基づかない免疫細胞療法が実施されている例も少なくない。2016年7月には、

癌免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者が、自由診療下の別施設にてリンパ球活性化療法を併用し、心不全による死亡例が報告された。本件をうけて、厚生労働省及び日本臨床腫瘍学会は癌免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用についての注意勧告を出した[10]。

また、諸外国と比較し、日本は自由診療において規制がないことから”therapeutic heaven”とも称され海外からの医療ツーリズムも拡大している。医療ツーリズムの例として、韓国のバイオベンチャーRNLバイオは日本のクリニックで2009年より幹細胞治療を開始し、韓国人に月500件以上の幹細胞治療を施行している[11]。同治療は、患者由来の脂肪肝細胞を培養し億単位の細胞を患者に静脈投与するという有効性・安全性の確立されていない方法であり、2010年9月には、治療を受けた韓国人男性が肺動脈塞栓症で死亡した。しかしながら、本事件以降も韓国人が来日し治療を受けている現状である。リスク管理、品質安全性確保が担保されないケースに対しては更なる行政介入の余地がある事例である。

3.4 医師法ルートから再生医療安全性確保法の範疇にシフトした事例

(株)メディネット、テラ(株)などで実施されてきた癌細胞免疫療法は、地方自治体法に基づく助言の位置づけで、「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について(平成22年3月30日医政発0330第2号)」により、安全性と品質確保の努力義務を課されていたが、再生

医療安全確保法施行後、既に実施されていた各種癌細胞免疫療法は明確な分類基準の元に、第三種再生医療等に分類され、「認定再生医療等委員会」に計画書を申請し、認可される規制へとシフトした。これにより、細胞採取等の実施手続き、癌細胞免疫療法を提供する医療機関の基準、細胞を培養・加工する施設の基準を指定し、安全性の確保のための仕組みが整備され、医師法・医療法の枠組みの中にありながら、普及をめざす医療としての位置づけとなった。しかしながら、依然としてこれらの医療行為は自由診療の範疇にあり、民間保険における特約による対価の支払いが財源となっていることから、医療へのアクセスという観点からは、迅速ではあるが公平なアクセスとはなっていない点が課題である。また、有効性に関するデータの開示にも課題があり、今後、安全確保法下で実施された医療行為の有効性データの収集方法についても政策介入の余地がある。

4. 結論・考察

従来、EUと本邦ともに、先端医療の実用化に至るまでには2つの regulatory path が存在しており、事例研究の結果から、ATMP/薬事法ルートとHospital Exemption/医師法・医療法ルートの利点、欠点は類似点が多いことが明らかになった。特に、ATMP/薬事法ルートは有効性・安全性は確保されているものの、承認申請までの要件が厳しくプロセスに時間を要することから、新技術導入の際には、迅速に unmet medical needs に応えることのできる Hospital Exemption/医師法・医療法ルートの優位性が確認された。

また、医師法・医療法ルートの欠点である安全性を補強する政策介入は先端医療の普及には安全性確保の観点から有効であることが確認された。しかしながら、Hospital Exemption/医師法・医療法ルートは再生医療安全確保法ルートを経たとしても、自由診療によるものであり、最終的には正式な薬事承認取得し広く国民へアクセス可能にすることを前提としていない点は課題であることも確認された。

今後の選択肢としては、新技術普及のためには、医師法・医療法ルートによる迅速な導入を実現した後、再生医療安全性確保法のような「医師法・医療法に対する追加的な政策介入」による制限を課すことによりその欠点をカバーし一定の普及を経て、保険診療によりカバーされる薬事法ルートにシフトすることを可能にするか、安全確保法のような政策介入下でも保険診療を可能にするバイパスルートを設置する等の「regulatory path と健康保険の設計との連動性」をどうデザインするかが課題となっていると考えられる。

【本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」（『先端医療を対象とした規制・技術標準整備のための政策シミュレーション』）からの支援を受けている。】

参考文献

- [1] 再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行等について（平成 26 年 9 月 26 日医政発 0926 第 1 号厚生労働省医政局長通知）
- [2] 辰井聡子 再生医療等安全性確保法の成立立教法務研究第 2014 7 号 151-177
- [3] 磯部哲 ヒト組織の医学的利用に関する法的・倫理的諸問題：行政法学の立場から：「先端医療技術に関する法制度の学際的研究体制の構築」シンポジウム
- [4] Philippe Van Wilder. Advanced therapy medicinal products and exemptions to the Regulation 1394/2007: how confident can we be? An exploratory analysis. Front. Pharmacol., 14 February 201
- [5] Blasimme Alessandro. Regulation of Cell-Based Therapies in Europe: Current Challenges and Emerging Issues. Stem Cells and Development. December 2013, 22(S1): 14-19.
- [6] Cheever et al. PROVENGE (Sipuleucel-T) in Prostate Cancer: The First FDA-Approved Therapeutic Cancer Vaccine Cheever et al. Clin Cancer Res; 17(11): 3520-6. ©2011 AACR. <http://www.provengehcp.com/>
- [7] Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer 2009;115:3670-9.
- [8] Research and License Agreement - Dendreon Corp. And Kirin Brewery Co. Ltd. - <http://corporate.findlaw.com/contracts/operations/research-and-license-agreement-dendreon-corp-and-kirin-brewery.html#sthash.or0776I1.dpuf>
- [9] Dendreon Press release, September 5 2002. Kirin Advances Dendreon's Mylovenge Vaccine into Phase II Studies in Japan
- [10] 日本臨床腫瘍学会 免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ（オプジーボ®）、イピリムマブ（ヤーボイ®））などの治療を受ける患者さんへ
- [11] 毎日新聞 2012 年 12 月 22 日 「幹細胞投与：来日韓国人、月 500 人に 福岡の医院が」